

Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib i kombina- tion med abirateron og prednisolon til behandling af metastatisk kastrations- resistent kræft i blære- halskirtlen

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. januar 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. januar 2024

Dokumentnummer 187786

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Olaparib (Lynparza)

Indikation I kombination med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling af voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret

Lægemiddelfirma AstraZeneca A/S

ATC-kode L01XK01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 23. december 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 24. juli 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2023

Rådets anbefaling 24. januar 2024

Sagsbehandlingstid 164 dage (23 uger og 3 dage)

Der har været clock-stop fra 16. august 2023 - 5. september 2023

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i blærehalskirtlen



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** olaparib i kombination med abirateron til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC), som ikke er kandidater til kemoterapi.

For patienter med BRCA-muteret mCRPC vurderer Medicinrådet, at behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron alene, som er den nuværende standardbehandling, kan udskyde tiden til sygdomsprogression og øge patienternes overlevelse, det er dog usikkert hvor længe.

Olaparib i kombination med abirateron er dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet, at omkostningerne til behandlingen ikke er rimelige i forhold til usikkerheden om den dokumenterede effekt. Medicinrådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med et bedre pristilbud.

For patienter uden BRCA-muteret mCRPC vurderer Medicinrådet, at det ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, at behandlingen kan udskyde tiden til sygdomsprogression eller øge overlevelsen for patienterne.

For både patienter med og uden BRCA-muteret mCRPC gælder, at behandlingen med olaparib i kombination med abirateron giver flere bivirkninger end abirateron alene.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet olaparib i kombination med abirateron til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakæft, som ikke er kandidater til kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft (mCRPC)

Hvert år diagnosticeres omkring 1.000 patienter med mCRPC [1]. Ca. 2/3 af disse forventes i 2024 at være kandidater til behandling med olaparib i kombination med abirateron (se udregning i afsnit 1.5). Siden 2022 har behandling med abirateron i kombination med docetaxel været en del af standardbehandlingen til danske patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft (mCSPC). Da man som udgangspunkt ikke genbehandler med abirateron, forventes antallet af kandidater til behandling med olaparib i kombination med abirateron at falde markant over de kommende år. I 2028 estimeres det at være ca. 150 patienterne med mCRPC.

Til forskel fra raske celler udvikler tumorceller ofte defekter i de gener, der er involveret i DNA-reparation. Homologous recombination repair (HRR) er en central reparationsmekanisme, hvor særligt BRCA1 og BRCA2 (*breast cancer*) generne er afgørende for cellens overlevelse. Blandt patienter med mCRPC estimeres det, at ca. 28 % har en eller flere HRR-relaterede mutationer. En undergruppe til patienter med HRR-relaterede mutationer, er patienter med BRCA-mutation(er), som udgør ca. 10 % af patienterne med mCRPC. For patienter med HRR muteret mCRPC estimeres antallet af patienter, som er kandidater til behandling, at være 92 i 2024 og 44 i 2028. For patienter med BRCA-muteret mCRPC estimeres patientantallet at være 40 og 13 i hhv. 2024 og 2028 (se udregning i afsnit 1.5).

Olaparib i kombination med abirateron

Indikationen er til behandling af voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret [2].

Olaparib, som markedsføres under handelsnavnet Lynparza, tilhører gruppen af lægemidler, der hæmmer virkningen af enzymet humant poly-ADP-ribose-polymerase (PARP). Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg.

Abirateron er en endokrin behandling i gruppen af lægemidler kaldet *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPIs). Abirateron gives som tablet én gang dagligt i en dosis på 1000 mg.

Abirateron gives i kombination med prednisolon/prednison samt livslang androgen deprivationsterapi (ADT).



Behandlingen gives til radiologisk progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling til patienter med mCRPC omfatter abirateron, der gives som tablet i en dosis på 1000 mg dagligt.

Abirateron gives i kombination med prednisolon/prednison samt livslang ADT.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen af effekt og sikkerhed er baseret på det kliniske studie PROpel [3]. PROpel er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollet fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af olaparib i kombination med abirateron overfor abirateron og placebo hos patienter med ubehandlet mCRPC. Abirateron gives i begge arme sammen med prednisolon/prednison.

Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var over 18 år og ikke havde modtaget abirateron tidligere i sygdomsforløbet. Desuden skulle performance status være 0 eller 1. I alt blev 796 patienter randomiseret 1:1 til behandling med olaparib i kombination abirateron (n=399) eller placebo og abirateron (n=397). Interventions- og komparatorarm vurderes at være afbalancerede og i overensstemmelse med kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.

HRR- og BRCA-status blev opgjort retrospektivt ved både ctDNA og vævsanalyser foretaget ved baseline (n=778 med validt testresultat). 226 patienter blev kategoriseret med en HRR-mutation (28,4 %), og af disse havde 85 en BRCA-mutation (10,7 %).

Effektmålene var blandt andre radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS), sikkerhed og livskvalitet (målt ved EQ-5D og FACT-P).

For ITT- og subpopulationer er data opgjort efter 33-måneders median opfølgningstid.

Effekten af olaparib i kombination med abirateron er vurderet til tre forskellige populationer: 1) ITT-populationen, 2) population opdelt på HRR-status og 3) population opdelt på BRCA-status.



| | ITT | HRR - negative | HRR- positive | HRR positive- BRCA- negative | HRR- positive- BRCA- positive |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|--|
| Olaparib + abirateron, n | 399 | 279 | 111 | 64 | 47 |
| Abirateron, n | 397 | 273 | 115 | 77 | 38 |
| OS | | | | | |
| Absolut forskel median OS | 7,4 mdr. | 3,2 mdr. | NA | ■ | NA |
| Relativ forskel HR | 0,81 (0,67; 1,00) | 0,89 (0,70; 1,14) | 0,66 (0,45; 0,95) | ■ | 0,29 (0,14; 0,56) |
| rPFS | | | | | |
| Absolut forskel median rPFS | 8,5 mdr. | 5,6 mdr. | 16,2 mdr. | ■ | ■ |
| Relativ forskel HR | 0,68 (0,57; 0,81) | 0,79 (0,64; 0,98) | 0,51 (0,36; 0,70) | ■ | ■ |

Medicinerådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt på rPFS og OS ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at effekten primært er drevet af patienter med BRCA-muteret sygdom (HRR-positive-BRCA-positive). For OS findes således ingen effekt af behandlingen for de HRR-positive-BRCA-negative patienter, hvilket indikerer, at det er patienter med BRCA-mutation og ikke alle patienter med HRR-mutation, som har gavn af behandlingen. For rPFS er effekten størst for de BRCA-positive, mens effekten på HRR-positive-BRCA-negative er usikker. Der skal tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulig skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret for HRR- eller BRCA-mutation.

I forhold til effektmålet livskvalitet vurderes det, at helbredsrelateret livskvalitet målt ved FACT-P og EQ-5D er sammenlignelig ved behandling med olaparib i kombination med abirateron og abirateron.

Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen og forventes at være sammenlignelig på tværs af subpopulationerne. 70,5 % af patienter, som behandles med abirateron, oplever bivirkninger, hvorimod tallet stiger til 85,2 % hos patienter, der modtager kombinationsbehandlingen. Alvorlige bivirkninger blev set hos 14,1 % af patienterne i interventionsarmen og 6,1 % af patienterne i komparatorarmen.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at den observerede forbedring af rPFS og OS ved brug af olaparib i kombination med abirateron primært kan tilskrives effekten hos patienter med BRCA-mutation(er). Kombinationsbehandlingen er forbundet med en højere risiko for flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. På baggrund af ovenstående finder Medicinerådet, at det alene er relevant at vurdere



omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for patienter med BRCA-muteret mCRPC.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en *cost-utility* analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron.

Som beskrevet i afsnittet overfor finder Medicinrådet det kun relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Medicinrådet har derfor taget udgangspunkt i ansøgers indsendte analyse for patienter med BRCA-mutation i PROpel. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib + abirateron og abirateron er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,0 QALY (3,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med tillægsbehandlingen med olaparib, mens QALY-gevinsten er drevet af, at olaparib + abirateron forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med abirateron.

Resultaterne er dog behæftet med væsentlige usikkerheder. Dette drejer sig primært om estimering af effektforskellen på både rPFS og OS, som har stor betydning for den estimerede QALY-gevinst og dermed ICER'en. Grundet umodne data for olaparib + abirateron-armene er specielt ekstrapoleringerne af OS forbundet med stor usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at selv de mest konservative kurver blandt de inkluderede standardparametriske fordelinger, baseret på tilgængeligt data for OS for olaparib + abirateron, formentlig er overestimerede, og derfor er der risiko for, at den estimerede overlevelsesgevinst af olaparib + abirateron på 3,4 år er overestimeret.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

| | Olaparib + abirateron | Abirateron | Forskel |
|--|--------------------------|--|------------|
| Totale omkostninger | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale leveår | 6,0 | 2,6 | 3,4 |
| Totale QALY | 5,2 | 2,2 | 3,0 |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår | | Beregnet med AIP: 415.286 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK | |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | | Beregnet med AIP: 482.920 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK | |



Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af olaparib + abirateron som mulig standardbehandling til mCRPC-patienter med BRCA-mutation vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 20,5 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 32 patienter i år 1 faldende til 12 patienter i år 5.



Indholdsfortegnelse

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Baggrund | 13 |
| 1.1 | Om vurderingen | 13 |
| 1.2 | Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft | 13 |
| 1.3 | Olaparib i kombination med abirateron | 14 |
| 1.4 | Nuværende behandling | 15 |
| 1.5 | Kandidater til olaparib i kombination med abirateron | 15 |
| 2. | Effekt og sikkerhed | 17 |
| 2.1 | Litteratursøgning..... | 17 |
| 2.2 | Kliniske studier | 17 |
| 2.2.1 | PROpel | 17 |
| 2.3 | Population, intervention, komparator og effektmål..... | 18 |
| 2.3.1 | Population..... | 19 |
| 2.3.2 | Intervention | 21 |
| 2.3.3 | Komparator | 21 |
| 2.3.4 | Effektmål | 22 |
| 2.4 | Sammenligning af effekt | 22 |
| 2.4.1 | Analysemetode for sammenligning af effekt | 22 |
| 2.4.2 | Samlet overlevelse (OS) i ITT-population | 22 |
| 2.4.3 | Samlet overlevelse (OS) opdelt på HHR status ved median 33-måneders opfølgning | 23 |
| 2.4.4 | Samlet overlevelse (OS) opdelt på BRCA-mutation ved median 33- måneders opfølgning | 25 |
| 2.4.5 | Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) i ITT-populationen | 27 |
| 2.4.6 | rPFS opdelt på HRR-mutation ved median 33-måneders opfølgning..... | 28 |
| 2.4.7 | rPFS opdelt på BRCA-mutation ved median 33-måneders opfølgning..... | 30 |
| 2.4.8 | Helbredsrelateret livskvalitet..... | 32 |
| 2.5 | Sammenligning af sikkerhed | 34 |
| 2.6 | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 36 |
| 3. | Sundhedsøkonomisk analyse | 37 |
| 3.1 | Analyseperspektiv | 37 |
| 3.2 | Model..... | 37 |
| 3.2.1 | Ekstrapolering af forløbsdata..... | 38 |
| 3.2.1.1 | Samlet overlevelse (OS) for population med BRCA-mutation | 38 |
| 3.2.1.2 | Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) for population med BRCA- mutation | 42 |
| 3.2.1.3 | Behandlingsvarighed (TTD) for population med BRCA-mutation | 46 |
| 3.3 | Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet..... | 49 |
| 3.4 | Omkostninger | 52 |
| 3.4.1 | Lægemiddelomkostninger | 52 |



| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.4.2 | Monitoreringsomkostninger | 53 |
| 3.4.3 | Bivirkningsomkostninger | 53 |
| 3.4.4 | Terminale omkostninger | 55 |
| 3.4.5 | Efterfølgende behandlinger | 56 |
| 3.4.6 | Patientomkostninger | 57 |
| 3.4.7 | Testomkostninger | 58 |
| 3.5 | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse | 59 |
| 3.6 | Resultater..... | 60 |
| 3.6.1 | Resultat af Medicinrådets hovedanalyse..... | 60 |
| 3.6.2 | Medicinrådets følsomhedsanalyser | 61 |
| 4. | Budgetkonsekvenser | 64 |
| 4.1 | Estimat af patientantal og markedsandel | 64 |
| 4.2 | Resultat af budgetkonsekvensanalysen | 65 |
| 5. | Diskussion..... | 65 |
| 6. | Referencer | 66 |
| 7. | Sammensætning af fagudvalg | 68 |
| 8. | Versionslog | 70 |
| 9. | Bilag..... | 71 |
| 9.1 | Ekstern data til validering af ekstrapolering af OS | 71 |
| 9.2 | Smoothed hazard – OS..... | 72 |
| 9.3 | Ekstern data til validering af ekstrapolering af rPFS | 73 |
| 9.4 | Smoothed hazard – rPFS..... | 74 |
| 9.5 | Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse | 76 |



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 68.



Begreber og forkortelser

| | |
|------------------|---|
| ADT: | Androgen deprivationsterapi |
| AIP: | Apotekernes indkøbspris |
| ARPI: | <i>Androgen receptor pathway inhibitors</i> |
| BRCA: | <i>BReast CAncer</i> |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EQ-5D-5L: | <i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i> |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| HRQoL: | Helbredsrelateret livskvalitet |
| HRR: | Homologous recombination repair |
| ICER: | Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>) |
| ITT: | <i>Intention to treat</i> |
| mCRPC: | Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft |
| mCSPC | Metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| OS: | Samlet overlevelse |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>) |
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| PSA: | Probabilistisk følsomhedsanalyse (<i>probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| QALY: | Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>) |
| RCT: | Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>) |
| RDI: | Relativ dosisintensitet |
| rPFS: | Radiologisk progressionsfri overlevelse |



- RR:** Relativ risiko
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TTD:** Behandlingsvarighed (*time to treatment discontinuation*)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet olaparib i kombination med abirateron og prednison/prednisolon til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft, som ikke er kandidater til kemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca A/S.

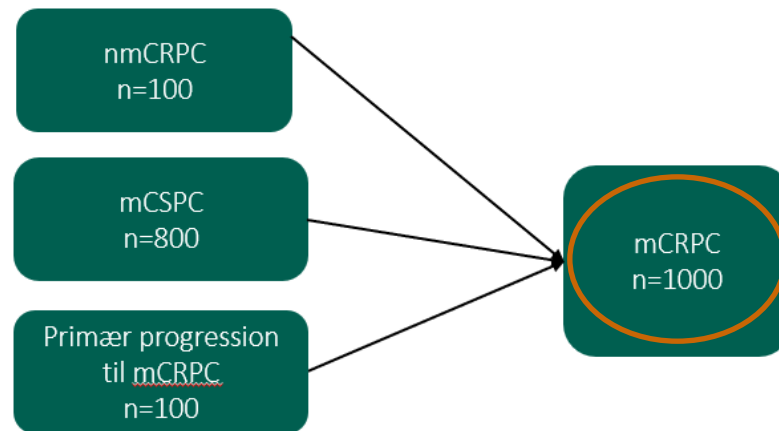
AstraZeneca A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk kastrationsresistent prostatakraft

På diagnosetidspunktet inddeles patienternes sygdom i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakraft.

Metastatisk prostatakraft inddeles i kastrationssensitiv (CSPC) og kastrationsresistent (mCRPC) sygdom. Kastrationssensitiv prostatakraft omfatter patienter, som endnu ikke har modtaget behandling, der sænker testosteronniveauet (androgen deprivationsterapi (ADT) eller kirurgisk kastration. mCSPC kan være nydiagnosticeret, alternativt kan sygdommen være udviklet over tid, ofte efter forsøg på kurativ behandling af lokaliseret eller lokalavanceret sygdom (Figur 1) [1,4].



Figur 1. Sygdomsforløb for patienter med metastatisk prostatakraft med estimerede patientantal

mCSPC udvikler sig over tid til mCRPC, defineret som sygdomsprogression trods serumtestosteron i kastratniveau ($< 1,7$ nmol/L) [5]. For nogle patienter er det primær progression efter lokaliseret eller lokalavanceret sygdom, mens det for andre patienter sker via det kastrationssensitive stadie. Hos en mindre gruppe af patienter forudgås mCRPC af non-metastatisk kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC).

Til forskel fra raske celler udvikler tumorceller ofte defekter i de gener, der er involveret i DNA-reparation. Homologous recombination repair (HRR) er en central reparationsmekanisme, hvor særligt BRCA1 og BRCA2-generne er afgørende for cellens overlevelse efter DNA-skader. HRR og BRCA-mutationer kan være enten arvelige eller somatiske. Desuden er det vist, at BRCA-mutationer er associeret med både mere aggressive sygdomsforløb og en dårligere prognose for patienter med prostatakraft.

Det estimeres, at der er ca. 1.000 patienter, som diagnosticeres med mCRPC årligt [1]. Blandt patienter med mCRPC estimeres det, at ca. 28 % har en eller flere HRR-relaterede mutationer, og ca. 10 % har BRCA-mutation(er).

1.3 Olaparib i kombination med abirateron

Olaparib, som markedsføres under handelsnavnet Lynparza, tilhører gruppen af lægemidler, som hæmmer virkningen af enzymet humant poly-ADP-ribose-polymerase (PARP), hvis funktion er at reparere beskadiget DNA i cellen. Kræftceller med BRCA1- eller BRCA2-mutationer gør i højere grad brug af PARP til at reparere deres DNA [2].

Abirateron er en endokrin behandling i gruppen af lægemidler kaldet *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI). Abirateron blokerer produktionen af det mandlige kønshormon testosteron, hvilket hæmmer kræftens udvikling.



Olaparib i kombination med abirateron gives sammen med lavdosis prednisolon samt livslang androgen deprivationsterapi (ADT). Behandlingen er godkendt til voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er indiceret.

Kombinationsbehandlingen er ikke indiceret til andre kræftformer, men olaparib er godkendt til behandling af både æggestok-, bryst- og pankreaskræft.

1.4 Nuværende behandling

Behandling af metastatisk prostatakkræft gives med det formål at bremse sygdommens udvikling og opnå levetidsforlængelse samt at lindre eventuelle symptomer fra sygdommen. Ud over livslang ADT behandles metastatisk sygdom oftest med andre supplerende behandlingsmodaliteter, herunder strålebehandling, kemoterapi samt ARPI. Nuværende standardbehandling for patienter med mCRPC afhænger af patientens tidligere behandling, da patienter med mCRPC som udgangspunkt ikke genbehandles med lægemidler, som de tidligere har været behandlet med. Behandling med ARPI opfattes i den forbindelse som ét lægemiddel.

Denne vurdering tager udgangspunkt i 1. linjebehandling til mCRPC hos patienter, som ikke er kandidater til kemoterapi. Nuværende standardbehandling til disse patienter er abirateron, såfremt patienten er asymptomatisk eller har få symptomer, har god performance status (0-1) og har haft tilstrækkelig respons på ADT.

Øvrige patienter, herunder symptomatiske patienter i performance status 0-2 eller patienter med kort respons på ADT behandles typisk med kemoterapi i 1. linje.

1.5 Kandidater til olaparib i kombination med abirateron

Olaparib i kombination med abirateron er godkendt til behandling af voksne patienter med mCRPC, som ikke er kandidater til kemoterapi [2].

Grundet den nuværende standardbehandling ved mCSPC, hvor patienter med høj-volumen sygdom tilbydes triplebehandling (ADT + ARPI + docetaxel), vil flere af de patienter, som udvikler mCRPC, ikke være kandidater til olaparib i kombination med abirateron.

I 2024 vurderes det, at ca. 5 % af patienter med mCRPC tilbydes *best supportive care*, og ca. 30 % tilbydes kemoterapi, oftest grundet moderate symptomer fra sygdommen (herunder opioidkrævende smerter) og/eller kortvarigt respons på ADT (< 12 måneder).

Samlet estimeres det således, at ca. 35 % af patienterne med mCRPC i 2024 ikke er kandidater til olaparib i kombination med abirateron, mens dette tal vurderes at stige til ca. 65 % i 2026 og ca. 80 % i 2028. Antallet af patienter, som er kandidater til behandlingen, estimeres derfor til at være ca. 650 i 2024, ca. 300 i 2026 og ca. 150 i 2028. Faldet i andelen af patienter, som vurderes at være kandidater til behandlingen tilskrives primært en forventning om hyppigere brug af ARPIs i de forudgående sygdomsstadier.



Tabel 1. Antal kandidater til behandling i ITT-populationen

| | 2024 | 2026 | 2028 |
|---|----------|----------|----------|
| Patienter med mCRPC | 1000 | 1000 | 1000 |
| Patienter tilbydes best supportive care, n (%) | 50 (5) | 50 (5) | 50 (5) |
| Ikke kandidater til olaparib i kombination med abirateron*, n (%) | 300 (30) | 650 (65) | 800 (80) |
| Kandidater til olaparib i kombination med abirateron, n | 650 (65) | 300 (30) | 150 (15) |

*Grundet tidligere behandling med ARPI (*androgen receptor pathway inhibitors*), symptomatisk patient eller kort respons på ADT.

Med udgangspunkt i antallet af kandidater til behandlingen for den samlede population, kan det estimeres, hvor mange patienter som over tid vil være kandidater til behandlingen for de HRR-positive (28 %) og BRCA-positive patienter (10 %). Nogle patienter vurderes ikke at kunne tilbydes behandlingen grundet nedsat performance status og vil derfor ikke blive testet (ca. 10-15 %). Succesfuldt testresultat er afhængigt af testmetoden (se afsnit 3.4.7). Ansøger har estimeret en stigning i succesfulde testresultater fra 67 % i 2024 til 92 % i 2028, og Medicinrådet finder dette estimat plausibelt.

For HRR-positive mCRPC-patienter estimeres der at være 83 patienter i 2024, 56 i 2026 og 35 i 2028. For BRCA-positive patienter estimeres der at være 40 patienter i 2024, 22 patienter i 2026 og 13 patienter i 2028.

Tabel 2. Antal kandidater til behandling blandt patienter med HRR- og BRCA-mutation

| | 2024 | 2026 | 2028 | 2024 | 2026 | 2028 |
|---|--------------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| | HRR-positive | | | BRCA-positive | | |
| Antal patienter mutation, n (%) | 182 (28) | 84 (28) | 42 (28) | 65 (10) | 30 (10) | 15 (10) |
| Tilbydes genetisk test, n (%) | 124 (90) | 70 (90) | 38 (90) | 59 (90) | 27 (90) | 14 (90) |
| Succesfuld genetisk testresultat, n (%) | 83 (67) | 56 (80) | 35 (92) | 40 (67) | 22 (80) | 13 (92) |
| Kandidater til behandling, n | 83 | 56 | 35 | 40 | 22 | 13 |



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Der er lavet en litteratursøgning for at identificere studier vedrørende olaparib i kombination med abirateron. Et studie (Study08) var ekskluderet, da patientpopulation ikke var relevant. Der findes et head-to-head studie (PROpel), som undersøger effekten af olaparib i kombination med abirateron i den relevante population og med relevant komparator.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

Tabel 3. Basisinformationer om PROpel

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention | Komparator | Effekt mål | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse |
|--------------------------|------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------|--|
| PROpel [NCT03732820] [3] | mCRPC i 1. linje | Olaparib + abirateron samt prednison/prednisolon | Abirateron samt prednison/prednisolon | rPFS OS Sikkerhed Livskvalitet | rPFS OS Sikkerhed (uønskede hændelser grad 3+) Livskvalitet (EQ-5D-5L) |

2.2.1 PROpel

PROpel er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollet fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af olaparib i kombination med abirateron overfor abirateron og placebo hos patienter med ubehandlet mCRPC [3].

Patienter kunne indgå i studiet, hvis de var over 18 år og ikke tidligere havde modtaget behandling med abirateron. Performance status skulle være god (0-1). Patienter kunne tidligere have modtaget behandling med docetaxel samt andre ARPIs (apalutamid, enzalutamid darolutamid), hvis behandlingen var stoppet mere end 12 måneder før indgang i PROpel og der ikke var observeret progression under behandlingen (n=1, se Tabel 5).

Patienternes HRR- og BRCA-status blev opgjort retrospektivt ved både ctDNA og vævsprøver (primært arkiv). Samlet set var der et validt testresultat for 97,7 % af ITT-populationen, hvor 67,2 % havde en valid test baseret på vævsprøve og 92,2 % baseret på ctDNA.



I alt blev 796 patienter randomiseret 1:1 til behandling med olaparib i kombination abirateron (+ prednisolon/prednison) (n=399) eller placebo og abirateron (+ prednisolon) (n=397).

Subpopulationen af patienter med HRR-mutation udgjorde 226 patienter (28,4 %), hvoraf 111 modtog behandling med olaparib i kombination med abirateron, og 115 modtog abirateron. Af de HRR-positive havde 85 BRCA-mutation (10,7 %), hvoraf 47 var i interventionsarmen og 38 i kontrolarmen. Der var henholdsvis 64 og 77 patienter, som var HRR-positive men BRCA-negative i interventions- og komparatorarm.

Det primære endepunkt var investigator-evalueret radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse (OS), tid til første efterfølgende behandling (*time to first subsequent therapy*, TFST), tid til anden progression (PFS2), objektive responsrate (ORR), sikkerhed og livskvalitet (EQ-5D og FACT-P).

Ansøger har indsendt data fra 2 forskellige data-cuts, nemlig fra marts 2022 (data cut2 (DCO2)) samt fra oktober 2022 med yderligere 7-måneders opfølgningstid (median opfølgningstid 33 måneder).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

| | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed | Medicinrådets vurdering | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse |
|---------------------|---|--|---|
| Population | Patienter med mCRPC, som ikke tidligere har modtaget behandling i dette stadie. Subgrupper af patienter med HRR- og BRCA-mutation. | ITT-populationen vurderes at være afbalanceret mellem interventions- og komparatorarm. Subpopulationerne for HRR og BRCA vurderes også at være afbalancerede. Studiepopulationerne i PROpel er overordnet sammenlignelig med den danske population af patienter med mCRPC, som er kandidater til behandlingen. | BRCA-mutation populationen fra PROpel |
| Intervention | Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg. Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg). | Dosering svarende til produktresumé og forventet dansk klinisk praksis. | Olaparib gives som tablet to gange dagligt i en samlet dosis på 600 mg. Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg). |



| | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed | Medicinrådets vurdering | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse |
|-------------------|---|--|--|
| Komparator | Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg) | I overensstemmelse med dansk klinisk praksis | Abirateron gives som tablet én gang dagligt (1000 mg). |
| Effekt mål | rPFS, OS, sikkerhed og livskvalitet | Relevante effekt mål | rPFS, OS, sikkerhed (uønskede hændelser grad 3+) og livskvalitet (EQ-5D-5L). |

2.3.1 Population

Tabellen nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i PROpel, opgjort for ITT-populationen samt subgruppen af patienter med HRR- og BRCA-mutation.

Tablet 5. Baselinekarakteristik for patienter i PROpel (ITT) samt for interventionsarmen blandt patienter med HRR- og BRCA-mutation

| | ITT-population | | HRR-mutation | BRCA-mutation |
|---|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Olaparib + abirateron (n = 399) | Abirateron (n = 397) | Olaparib + abirateron (n=111) | Olaparib + abirateron (n=47) |
| Alder | | | | |
| Median (range), år | 68,5 (43–91) | 69,8 (46–88) | 68 (43-89) | 67 (43-83) |
| < 65 år, n (%) | 130 (32,6) | 97 (24,4) | 40 (36,0) | 17 (36,2) |
| ≥ 65 år, n (%) | 269 (67,4) | 300 (75,6) | 71 (64,0) | 30 (63,8) |
| Median tid fra mCRPC til randomisering | | | | |
| Måneder (range) | 2,1 (0–101) | 2,3 (0–108) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Behandlet med ARPI i tidligere stadier | | | | |
| Ja (enzalutamid) | 1 (0,3) | 0 | Ikke angivet | Ikke angivet |
| ECOG-performance status | | | | |
| 0, n (%) | 286 (71,7) | 272 (68,5) | 79 (71,2) | 36 (76,6) |
| 1, n (%) | 112 (28,1) | 124 (31,2) | 32 (28,8) | 11 (23,4) |
| Symptomatisk | | | | |



| | ITT-population | | HRR-mutation | BRCA-mutation |
|--|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Olaparib + abirateron (n = 399) | Abirateron (n = 397) | Olaparib + abirateron (n=111) | Olaparib + abirateron (n=47) |
| n (%) | 103 (25,8) | 80 (20,2) | 35 (31,5 %) | 15 (31,9 %) |
| Smerter | | | | |
| Ingen smerte, n (%) | 133 (33,3) | 137 (34,5) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Mild smerte, n (%) | 151 (37,8) | 173 (43,6) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Moderate smerte, n (%) | 53 (13,3) | 36 (9,1) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Svær smerte, n (%) | 32 (8,0) | 28 (7,1) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Missing | 30 (7,5) | 23 (5,8) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Metastaser | | | | |
| Knogle, n (%) | 217 (54,4) | 217 (54,7) | 55 (49,5) | 25 (53,2) |
| Lymfeknuder (fjerne), n (%) | 113 (33,3) | 119 (30,0) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Lymfeknuder (lokoregionale), n (%) | 82 (20,6) | 89 (22,4) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Lunge, n (%) | 40 (10,0) | 42 (10,6) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Lever, n (%) | 15 (3,8) | 18 (4,5) | Ikke angivet | Ikke angivet |
| Viskale, n (%) | 53 (13,3) | 52 (13,1) | 15 (13,5) | 5 (10,6) |
| Andre, n (%) | 129 (32,3) | 128 (32,2) | 41 (36,9) | 17 (36,2) |
| Behandlet med docetaxel ved mCSPC | | | | |
| Ja, n (%) | 90 (22,6) | 90 (22,7) | 26 (23,4) | 8 (17,0) |
| Median PSA | | | | |
| ug/L (min.–max.) | 17,90 (0,07–1869,5) | 16,81 (0,01–1888,0) | 27,2 | 29, |
| HRRm status | | | | |
| HRR-positiv, n (%) | 111 (27,8) | 115 (29,0) | | |



| | ITT-population | | HRR-mutation | BRCA-mutation |
|--------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Olaparib + abirateron (n = 399) | Abirateron (n = 397) | Olaparib + abirateron (n=111) | Olaparib + abirateron (n=47) |
| HRR-negativ, n (%) | 279 (69,9) | 273 (68,8) | | |

mCRPC: metastatisk kastrationsresistent prostatakræft. mCSPC: metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft. ARPI: Androgen receptor pathway inhibitors

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at fordelingerne i intervention- og komparatorarm i ITT-populationen er afbalanceret. Ligeledes vurderes interventionsarmen i subpopulationen af patienter med HRR og BRCA at være overordnet sammenlignelig med ITT-populationen. Medicinerådet er opmærksomme på, at der ikke er stratificeret på HRR-mutation eller BRCA-mutation, hvilket medfører en risiko for skævvridning af baselinekarakteristika i subpopulationerne.

Studiepopulationerne (ITT, HRR og BRCA) i PROpel er overordnet sammenlignelige med den danske population af patienter med mCRPC, som er kandidater til behandlingen.

2.3.2 Intervention

I PROpel gives 300 mg olaparib som tablet to gange dagligt (samlet dosis på 600 mg). Dosisreduktion er tilladt i første step til 250 mg x 2 og efterfølgende til 200 mg x 2. Olaparib gives til radiologisk progression eller uacceptabel toksicitet.

Abirateron gives som tablet i en dosis på 1.000 mg dagligt.

I tillæg til abirateron gives 5 mg prednison eller prednisolon 2 gange dagligt samt livslang ADT.

Medicinerådets vurdering af intervention

Doseringen af olaparib i kombination med abirateron i PROpel afspejles i produktresuméet og er den forventede dosering ved en potentiel ibrugtagning i Danmark.

2.3.3 Komparator

I PROpel gives abirateron i en daglig dosis på 1.000 mg sammen med placebo. Behandlingen gives til progression eller uacceptabel toksicitet.

I tillæg til abirateron gives 5 mg prednison eller prednisolon 2 gange dagligt samt livslang ADT.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator i PROpel svarer til dansk klinisk praksis for patienter med mCRPC i 1. linje, som ikke tidligere har fået behandling med en ARPI.



2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål: rPFS, OS for ITT-populationen samt subpopulationen for HRR. Medicinrådet har anmodet ansøger om at få effektmålene præsenteret for populationen af BRCA1/2-patienter, hvilket er blevet eftersendt af ansøger. Ansøger har også indsendt data for TFST og PFS2 for ITT-populationen.

Ansøger har indsendt data vedr. sikkerhed for ITT-populationen blandt patienter, som modtog mindst én administration.

Virksomheden har fremsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D og FACT-P. Data fra EQ-5D benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse for ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Ansøger har inkluderet rPFS, OS, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet som relevante effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra PROpel, som er en direkte sammenligning mellem olaparib i kombination med abirateron og abirateron for både ITT-populationen samt for subpopulationerne af patienter med HRR-mutation og BRCA-mutation.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i PROpel og de anvendte analysemetoder vil ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Samlet overlevelse (OS) i ITT-population

Tabel 6 og Figur 2 viser OS-data fra PROpel efter median opfølgningstid på 33 måneder. 44,1 % af patienterne i interventionsarmen og 51,6 % af patienterne i komparatorarmen døde i løbet af opfølgningstiden.

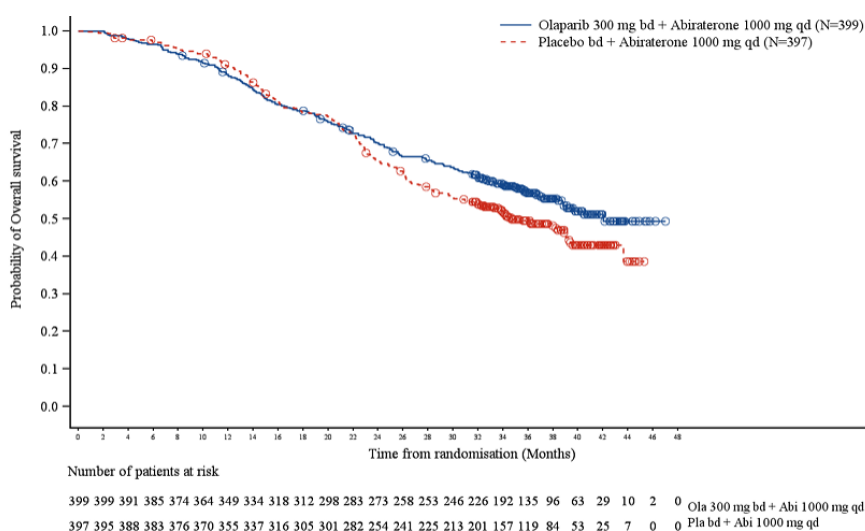
Median OS var 42,1 måneder i interventionsarmen og 34,7 måneder i komparatorarmen, som giver en absolut forskel på 7,4 måneder. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,81 (95 % CI 0,67; 1,00).

Overlevelseskurvene overlapper de første ca. 23 måneder. Derefter adskiller kurverne sig, og kurven for olaparib i kombination med abirateron ligger højere end abirateron. Efter ca. 31 måneder er der mange censoreringer, hvilket gør data usikkert.



Tabel 6. OS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning (ITT-population)

| | Olaparib + abirateron (n=399) | Abirateron (n=397) |
|--------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Hændelser | 176 (44,1 %) | 205 (51,6 %) |
| Median OS | 42,1 mdr. | 34,7 mdr. |
| HR (95 % CI) | 0,81 (0,67;1,00) | |



Figur 2. Samlet overlevelse i ITT-population

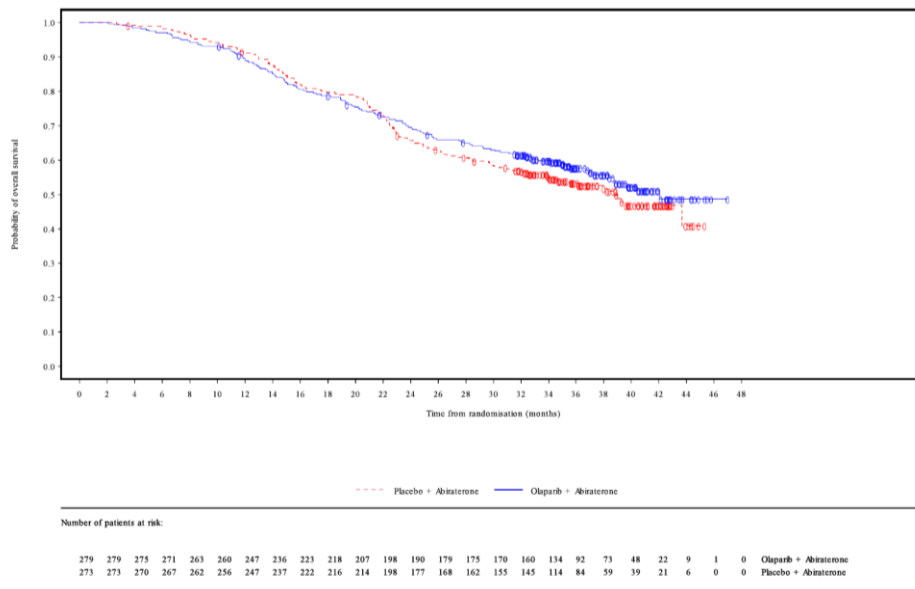
2.4.3 Samlet overlevelse (OS) opdelt på HRR status ved mediant 33-måneders opfølgning

Median OS var ikke nået i interventionsarmen for patienter med HRR-mutation, mens den var 28,5 måneder i komparatorarmen. For patienter uden HRR-mutation var der en absolut forskel på 3,2 måneder. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,66 (95 % CI 0,66; 0,95) for patienter med HRR-mutation, mens den var 0,89 (95 % CI 0,70; 1,14) for patienter uden HRR-mutation (Tabel 7).

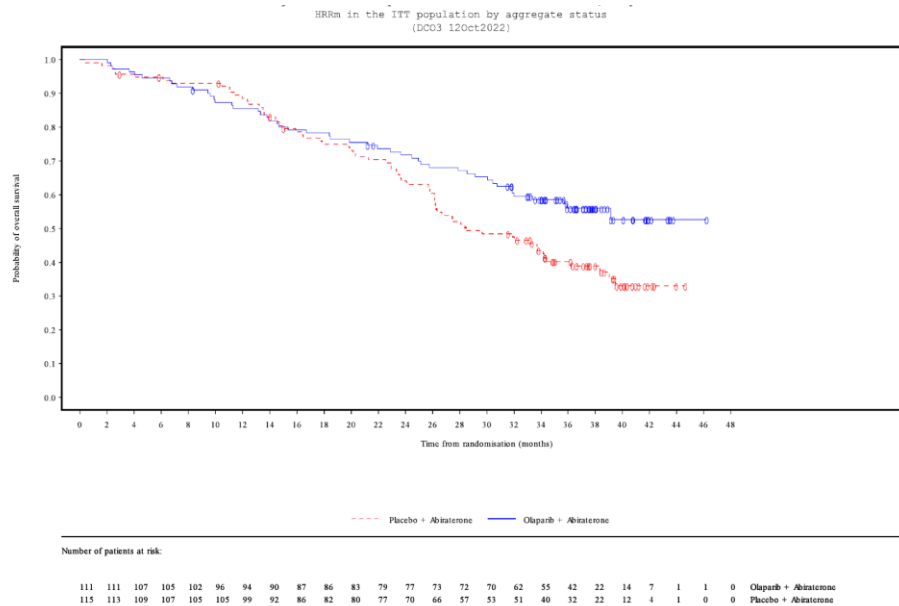


Tabel 7. OS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning opdelt på HRR mutation

| | HRR-positve | | HRR-negative | |
|--------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| | Olaparib + abirateron (n=111) | Abirateron (n=115) | Olaparib + abirateron (n=279) | Abirateron (n=273) |
| Hændelser | 48 (43 %) | 69 (60 %) | 123 (44 %) | 132 (48 %) |
| Median OS | Ikke nået | 28,5 mdr. | 42,1 mdr. | 38,9 mdr. |
| HR (95 % CI) | 0,66 (0,45; 0,95) | | 0,89 (0,70; 1,14) | |



Figur 3. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for patienter HRR-negativ mCRPC



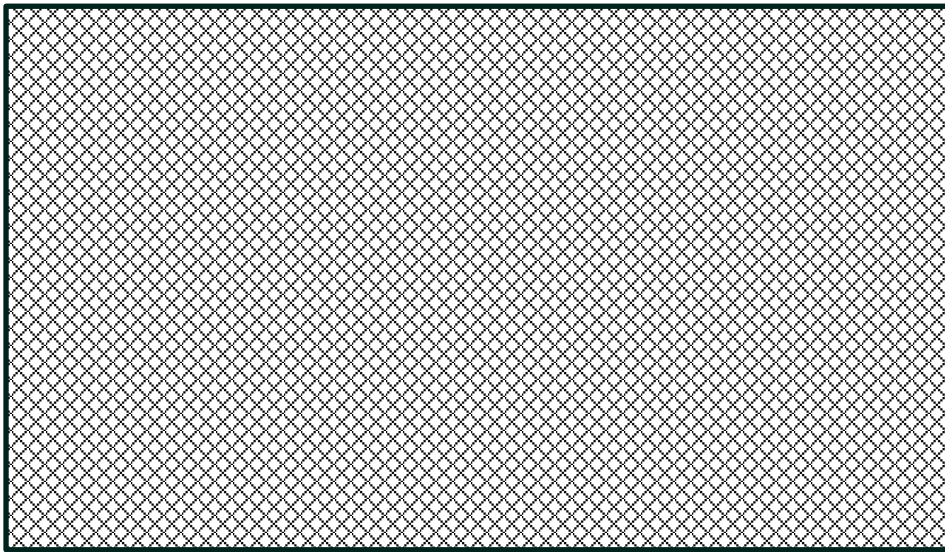
Figur 4. Samlet overlevelse ved median 33-måneders opfølgning for patienter HRR-positiv mCRPC

2.4.4 Samlet overlevelse (OS) opdelt på BRCA-mutation ved median 33-måneders opfølgning

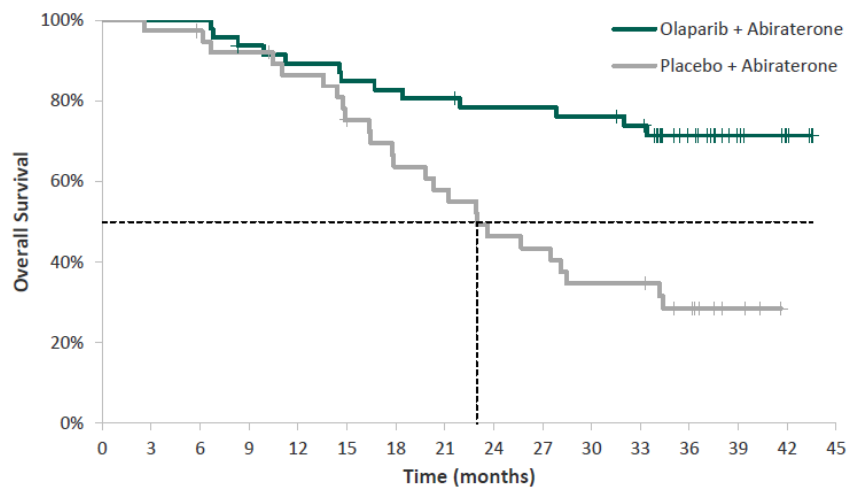
Median OS var ikke nået i interventionsarmen for patienter med BRCA-mutation, mens den var 23 måneder i komparatorarmen. For patienter uden BRCA-mutation var der en absolut forskel på [redacted] måneder ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron. Den relative forskel viste en HR på 0,29 (95 % CI 0,14; 0,56) for patienter med BRCA-mutation, mens den var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation (Tabel 8).

Tabel 8. OS-data fra PROpel ved median 33-måneders opfølgning opdelt på BRCA-mutation

| | BRCA-positive | | BRCA-negative | |
|--------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | Olaparib + abirateron (n=47) | Abirateron (n=38) | Olaparib + abirateron (n=64) | Abirateron (n=77) |
| Hændelser | 13 (27,7 %) | 25 (65,8 %) | 35 (54,7 %) | 44 (57,1 %) |
| Median OS | Ikke nået | 23 mdr. | [redacted] | [redacted] |
| HR (95 % CI) | 0,29 (0,14; 0,56) | | [redacted] | |



Figur 5. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive BRCA-negative mCRPC-patienter



Figur 6. Samlet overlevelse ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-positive mCRPC-patienter



Medicinerådets vurdering af OS

Tabel 9. Oversigt over resultater for OS for de forskellige populationer

| | ITT | HRR-negative | HRR-positive | HRR-positive- BRCA-negative | HRR-positive- BRCA-positive |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Olaparib + abirateron, n | 399 | 279 | 111 | 64 | 47 |
| Abirateron, n | 397 | 273 | 115 | 77 | 38 |
| Absolut forskel median OS | 7,4 mdr. | 3,2 mdr. | NA | ■ | NA |
| Relativ forskel, HR | 0,81 (0,67; 1,00) | 0,89 (0,70; 1,14) | 0,66 (0,45; 0,95) | ■ | 0,29 (0,14; 0,56) |

Medicinerådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt for OS med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at den positive effekt er drevet af patienter med BRCA-mutation (HR: 0,29; 95 % CI 0,14; 0,56). Der ses ingen effekt af behandlingen på dette endepunkt hos de HRR-negative samt de HRR-positive-BRCA-negative patienter, hvilket indikerer, at det udelukkende er patienter med BRCA-mutation og ikke gruppen med HRR-mutationer som helhed, der har gavn af behandlingen. Der skal tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulige skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret på HRR- eller BRCA-mutation.

2.4.5 Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) i ITT-populationen

Radiografisk progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til progression målt ved RECIST 1.1 eller PCWG3 eller død.

54,9 % af patienterne i interventionsarmen og 69,8 % af patienterne i komparatorarmen oplevede et event (progression eller død) i opfølgningstiden på median 33 måneder.

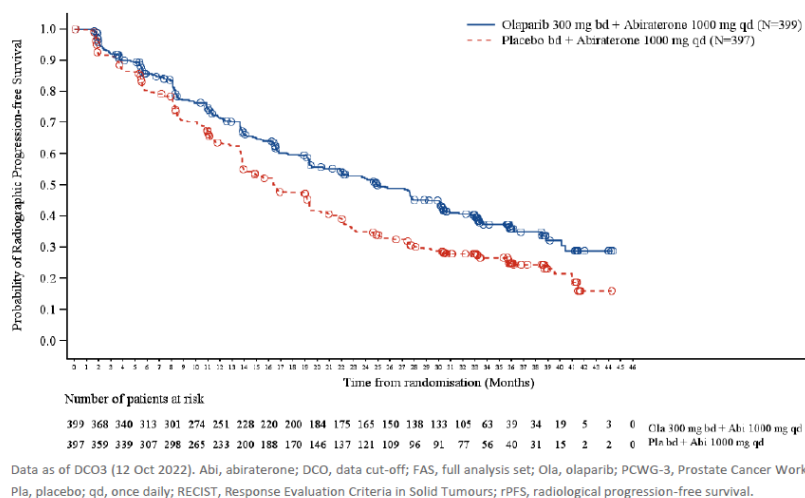
Figur 7 viser Kaplan-Meier-kurven for olaparib i kombination med abirateron (blå kurve) og abirateron (rød kurve). Kurverne overlapper de første ca. 6 måneder, hvorefter kurven for rPFS er bedre for olaparib i kombination med abirateron end for abirateron.

Median OS var i interventionsarmen 25,0 måneder, mens den var 16,5 måneder i komparatorarmen. Den absolutte forskel i rPFS mellem olaparib i kombination med abirateron og abirateron var 8,5 måneder. Data viste en HR på 0,68 (95 % CI 0,57; 0,81) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron.



Tabel 10. rPFS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning (ITT-population)

| | Olaparib + abirateron (n=399) | Abirateron (n=397) |
|--------------|----------------------------------|-----------------------|
| Hændelser | 219 (54,9 %) | 277 (69,8 %) |
| Median rPFS | 25 mdr. | 16,5 mdr. |
| HR (95 % CI) | 0,68 (0,57; 0,81) | |



Figur 7. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for ITT-population

2.4.6 rPFS opdelt på HRR-mutation ved mediant 33-måneders opfølgning

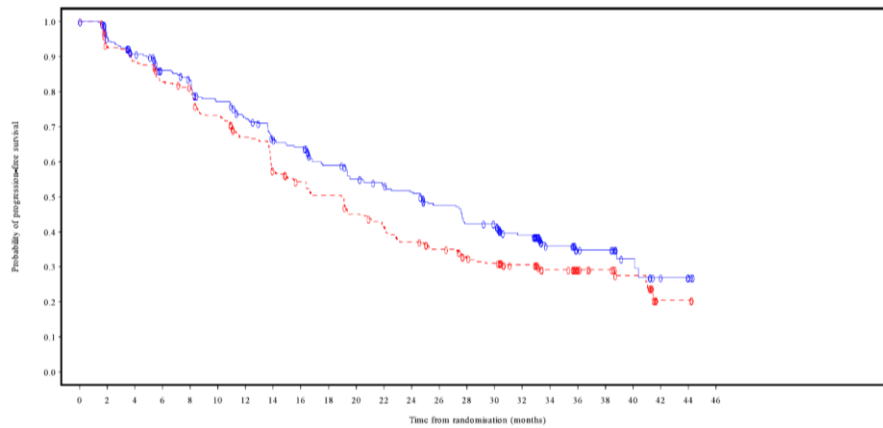
Median rPFS viser en absolut forskel på 16,2 måneder blandt patienter med HRR-mutation ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, mens forskellen var 5,6 måneder blandt patienter uden HRR-mutation. Den relative forskel viste en hazard ratio på 0,51 (95 % CI 0,36; 0,70) for patienter med HRR-mutation, mens den var 0,79 (95 % CI 0,64; 0,98) for patienter uden HRR-mutation (Tabel 11).

Tabel 11. rPFS-data fra PROpel ved mediant 33-måneders opfølgning opdelt på HRR-mutation

| | HRR-negative | | HRR-positive | |
|-----------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Olaparib + abirateron (n=279) | Abirateron (n=273) | Olaparib + abirateron (n=111) | Abirateron (n=115) |
| Hændelser | 152 (55 %) | 182 (67 %) | 60 (54 %) | 89 (77 %) |



| | | | | |
|--------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| Median rPFS | 24,6 mdr. | 19,0 mdr. | 30,1 mdr. | 13,9 mdr. |
| HR (95 % CI) | 0,79 (0,64; 0,98) | | 0,51 (0,36; 0,70) | |

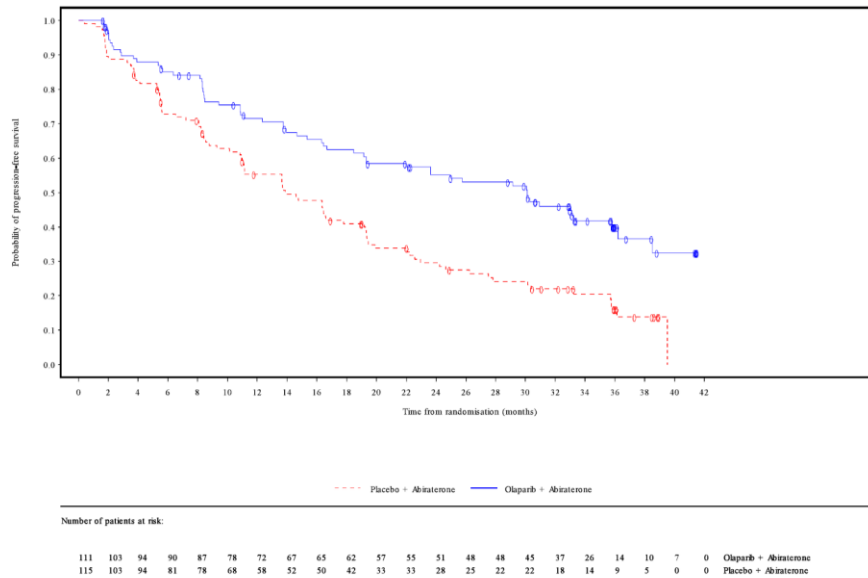


--- Placebo + Abiraterone — Olaparib + Abiraterone

Number of patients at risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|------------------------|
| 279 | 256 | 238 | 216 | 207 | 190 | 175 | 157 | 151 | 134 | 123 | 117 | 111 | 99 | 88 | 86 | 68 | 37 | 25 | 24 | 12 | 5 | 3 | 0 | Olaparib + Abiraterone |
| 273 | 248 | 237 | 219 | 213 | 191 | 170 | 144 | 134 | 124 | 110 | 101 | 90 | 82 | 72 | 68 | 58 | 41 | 30 | 25 | 15 | 2 | 2 | 0 | Placebo + Abiraterone |

Figur 8. rPFS ved median 33-måneders opfølgning for HRR-negative mCRPC-patienter



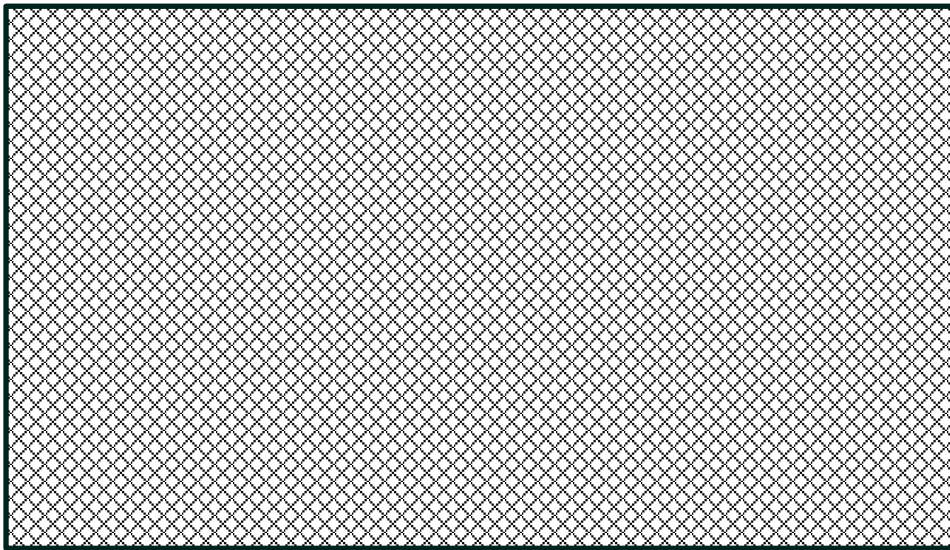
Figur 9. rPFS ved median 33-måneders opfølgning for HRR-positive mCSPC-patienter

2.4.7 rPFS opdelt på BRCA-mutation ved median 33-måneders opfølgning

For median rPFS var den absolutte forskel mellem olaparib i kombination med abirateron og abirateron [redacted] blandt patienter med BRCA-mutation. Den absolutte forskel var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation. Den relative forskel viste en HR på [redacted] for patienter med BRCA-mutation, mens den var [redacted] for patienter uden BRCA-mutation (Tabel 12).

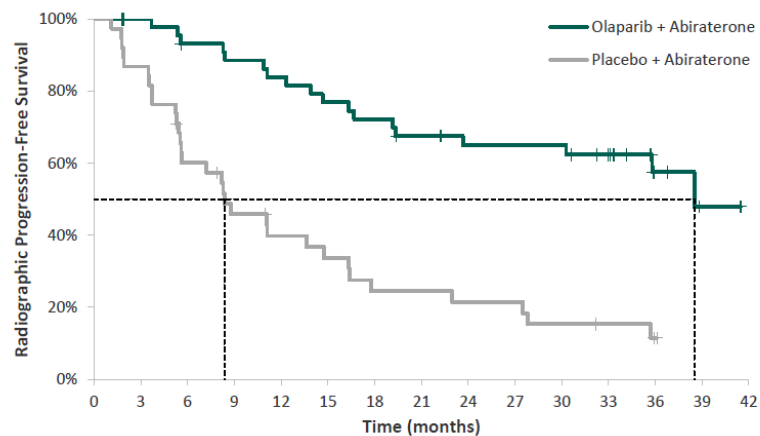
Tabel 12. rPFS-data fra PROpel ved median 33-måneders opfølgning opdelt på BRCA-mutation

| | HRR-positive-BRCA-negative | | HRR-positive-BRCA-positive | |
|--------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | Olaparib + abirateron (n=64) | Abirateron (n=77) | Olaparib + abirateron (n=47) | Abirateron (n=38) |
| Hændelser | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Median rPFS | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| HR (95 % CI) | [redacted] | | [redacted] | |



Figur 10. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-negative mCRPC-patienter

Figure 2. rPFS in the BCRAm subgroup (DCO3; 12 October 2022)



Figur 11. rPFS ved mediant 33-måneders opfølgning for HRR-positive-BRCA-positive mCSPC-patienter

Medicinrådets vurdering af rPFS

Tabel 13. Oversigt over resultater for rPFS for de forskellige populationer

| | ITT | HRR-negative | HRR-positive | HRR-positive-BRCA-negative | HRR-positive-BRCA-positive |
|--------------------------|-----|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| Olaparib + abirateron, n | 399 | 279 | 111 | ■ | ■ |
| Abirateron, n | 397 | 273 | 115 | | |



| | ITT | HRR-negative | HRR-positive | HRR-positive-BRCA-negative | HRR-positive-BRCA-positive |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| Absolut forskel median OS | 8,5 mdr. | 5,6 mdr. | 16,2 mdr. | ■ | ■ |
| Relativ forskel, HR | 0,68 (0,57; 0,81) | 0,79 (0,64; 0,98) | 0,51 (0,36; 0,70) | ■ | ■ |

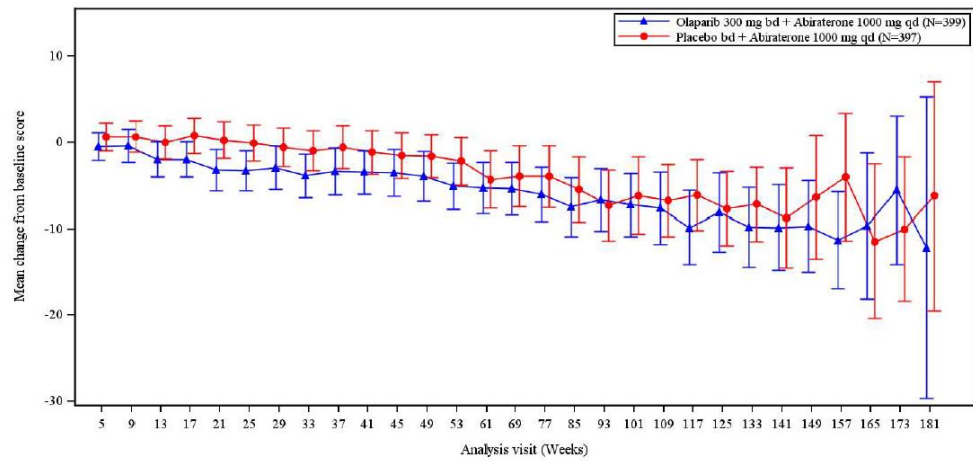
Medicinerådet vurderer, at der er en dokumenteret effekt for rPFS ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron, og at den positive effekt er mest markant for patienter med BRCA-mutation (HR: ■). I den HRR-negative gruppe ses også en signifikant forbedring af rPFS (HR: 0,79; 95 % CI 0,64; 0,98), men en større effekt blandt de HRR-positive (HR: 0,51, 95 % CI 0,36; 0,70). Som det fremgår af Figur 10 og Figur 11 er effekten på rPFS størst for de BRCA-positive, mens effekten på HRR-positive-BRCA-negative er usikker. Der skal dog igen tages forbehold for subpopulationernes størrelse og mulige skævvridning af behandlingsarmene, da der ikke er stratificeret på HRR- eller BRCA-mutation.

2.4.8 Helbredsrelateret livskvalitet

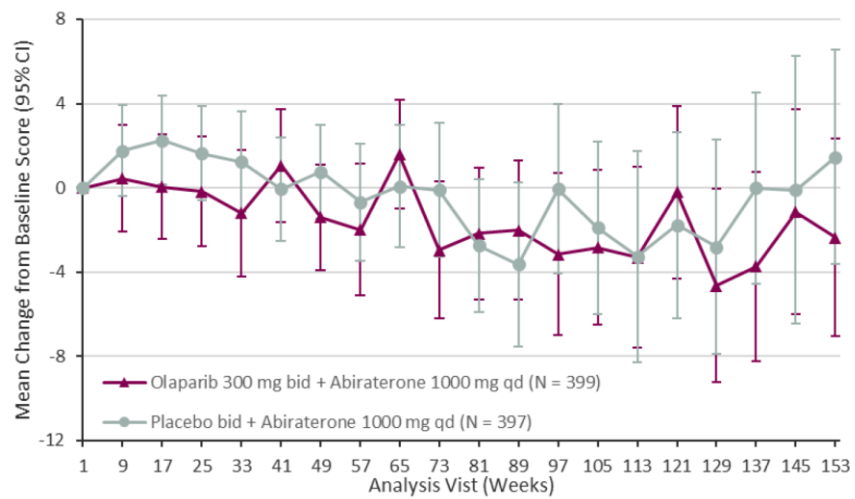
Ansøger har data for helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D og FACT-P. Opsamling af data forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil 12 uger efter progression.

Besvarelses-raten var ved baseline 70,9 % i interventionsarmen og 75,6 % i komparatorarmen for FACT-P. Raten for EQ-5D er på samme niveau og kan ses på Figur 28.

Den gennemsnitlige ændring for olaparib + abirateron og abirateron er opgjort grafisk for FACT-P og EQ-5D VAS (Figur 12 og Figur 13). Der ses overlappende konfidensintervaller for behandling med olaparib i kombination med abirateron og abirateron ved begge måleinstrumenter.

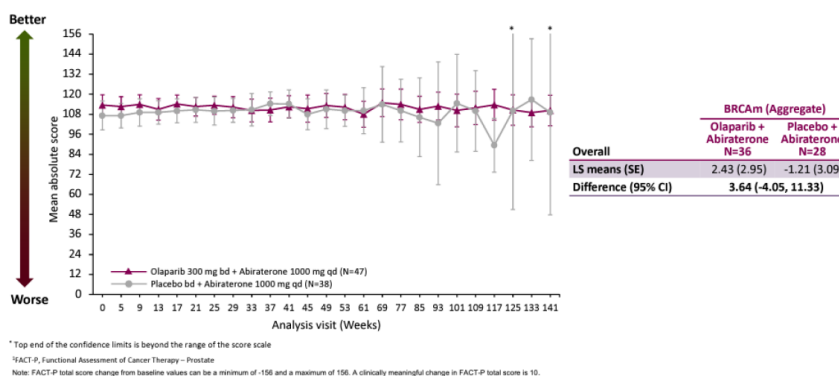


Figur 12. Gennemsnitlig ændring fra baseline for FACT-P



Figur 13. Gennemsnitlig ændring fra baseline for EQ-5D (VAS)

Ansøger har ligeledes indsendt data, som viser den gennemsnitlige score for FACT-P over tid blandt patienter med BRCA-mutation (Figur 14).



Figur 14. Gennemsnitlig værdi for FACT-P over tid for patienter med BRCA-mutation

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet målt ved FACT-P og EQ-5D er sammenlignelig for olaparib i kombination med abirateron og abirateron. Ligeledes vurderes det, at den helbredsrelaterede livskvalitet opretholdes over tid. Her skal der tages forbehold for begrænset antal besvarelser for patienter efter progression.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

An søger har indsendt data vedr. sikkerhed for ITT-populationen blandt patienter, som modtog mindst én administration (n=794). Den mediane behandlingslængde var i interventionsarmen 612 dage og i komparatorarmen 477 dage. Sikkerhedsdata blev opgjort ved en median opfølgningstid på 33 måneder.

85,2 % af patienterne, som modtog olaparib i kombination med abirateron, oplevede en bivirkning, mens dette var tilfældet for 70,5 % af patienterne, som modtog abirateron. Der var ingen bivirkninger, som medførte dødsfald i interventionsarmen, men et enkelt i komparatorarmen.

14,1 % af patienterne afbrød behandlingen grundet en bivirkning i interventionsarmen, mens det var tilfældet for 6,1 % i komparatorarmen.

Tabel 14. Oversigt over sikkerhedshændelser ved median 33-måneders opfølgningstid

| | Olaparib + abirateron (n=398) | Abirateron (n=396) | Forskel, %-point |
|--|-------------------------------|--------------------|------------------|
| Antal uønskede hændelser, n (%) | 389 (97,7) | 380 (96,0) | 1,7 |
| Antal alvorlige uønskede hændelser*, n | 161 (40,5) | 126 (31,8) | 8,7 |
| Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n | 222 (55,8) | 171 (43,2) | 12,6 |



| | Olaparib + abirateron (n=398) | Abirateron (n=396) | Forskel, %-point |
|---|-------------------------------------|-----------------------|------------------|
| Uønskede hændelser der medfører behandlingsstop | 71 (17,8) | 43 (10,9) | 6,9 |
| Antal bivirkninger, n (%) | 339 (85,2) | 279 (70,5) | 15,0 |
| Alvorlige bivirkninger, n (%) | 56 (14,1) | 24 (6,1) | 8,0 |
| Bivirkninger, som medførte død | 0 (0) | 1 (0,3) | -0,3 |
| Dosisreduktion, n (%) | | | |
| Olaparib eller placebo | 100 (25,1) | 32 (8,1) | 17,0 |
| Abirateron | 15 (3,8) | 20 (5,1) | -1,3 |
| Bivirkninger, der medfører behandlingsstop, n (%) | 41 (10,3) | 27 (6,8) | 3,5 |

Tabel 15. CTCAE-grad ≥ 3 hændelser ($= > 2\%$) ved median 33-måneders opfølgningstid

| Uønskede hændelser | Olaparib + abirateron (n=398) | Abirateron (n=396) |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Anæmi, n (%) | 64 (16,1) | 13 (3,3) |
| Lungeemboli, n (%) | 29 (7,3) | 9 (2,3) |
| Hypertension, n (%) | 15 (3,8) | 18 (4,5) |
| COVID-19, n (%) | 15 (3,8) | 8 (2,0) |
| Nedsat antal lymfocytter, n (%) | 15 (3,8) | 6 (1,5) |
| Nedsat antal neutrofilocytter, n (%) | 11 (2,8) | 3 (0,8) |
| Lungebetændelse, n (%) | 10 (2,5) | 4 (1,0) |
| Urinvejsinfektion, n (%) | 10 (2,5) | 4 (1,0) |
| Nedsat antal hvide blodceller, n (%) | 9 (2,3) | 2 (0,5) |
| Hyperglykæmi, n (%) | 8 (2,0) | 6 (1,5) |
| Forhøjet levertal, n (%) | 4 (1,0) | 9 (2,3) |



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen og forventes at være sammenlignelig på tværs af subpopulationerne (HRR og BRCA).

Sikkerhedsdata viser, at behandling med olaparib og abirateron er forbundet med en højere risiko for flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. Yderligere ses, at 25 % patienter fik dosisreduktion for olaparib, og at 10,3 % af patienterne i interventionsarmen stoppede behandlingen grundet bivirkninger, mens dette var gældende for 6,8 % af patienter, som kun modtog abirateron.

Generelt vurderes bivirkningsprofilen fra PROpel at være sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for olaparib og abirateron.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Væsentlige usikkerheder i datagrundlaget præsenteres nedenfor:

Studiet er ikke designet til at opdele ITT-populationen i subpopulationer, hvor der opdeles i forhold til HRR- og BRCA-mutation. Der er 226 patienter i gruppen med HRR og 85 patienter i gruppen med BRCA-mutation. Dette udgør en usikkerhed i forhold til den statistiske præcision. Yderligere var subpopulationerne ikke præspecificerede i PROpel og er ikke baseret på stratificeringsvariable, hvilket betyder, at man skal være opmærksom på, om der er en skævvridning mellem de to behandlingsarme. Dette kan medføre en under- og overestimering af effektstørrelserne.

På trods af den usikkerhed, der er forbundet med estimerne for BRCA-populationen, forstærker det rationale for en større gevinst ved BRCA-mutationer, at der for andre sygdomme ses samme tendens, hvor PARP-hæmmere er særlig effektiv for patienter med BRCA-mutation.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib i kombination med abirateron sammenlignet med abirateron til voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret.

Analysen er baseret på ITT-data fra PROpel, og der anvendes ekstrapoleret rPFS- og OS-data, se afsnit 3.2.1. Helbredsrelateret livskvalitet er ligeledes baseret på ITT-data fra PROpel, se afsnit 3.3. Ansøger har også indsendt analyser for subgrupperne; HRR-positive og BRCA-positive patienter.

Ansøger har yderligere indsendt sundhedsøkonomiske analyser, hvor komparator er enzalutamid med begrundelsen, at behandlingen anvendes til patienter med viscerale metastaser.

Medicinerådets vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Samlet set vurderer Medicinerådet, jf. afsnit 2.4, at effekten af olaparib i kombination med abirateron er drevet af den større positive effekt på mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Ligeledes findes kombinationsbehandlingen, jf. afsnit 2.5, at være forbundet med flere alvorlige bivirkninger end ved behandling med abirateron. Derfor vurderer Medicinerådet, at det alene er relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for patienter med mCRPC med BRCA-mutation. Medicinerådet præsenterer derfor kun ansøgers analyse for mCRPC patienter med BRCA-mutation i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet vurderer, at det kun er få patienter, som vil skulle behandles med enzalutamid frem for abirateron (fx patienter med svært dysreguleret diabetes), og Medicinerådet inkluderer derfor ikke enzalutamid i analysen.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 69 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er én måned, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet ændrer ikke i ansøgers antagelser vedrørende den anvendte tidshorisont.

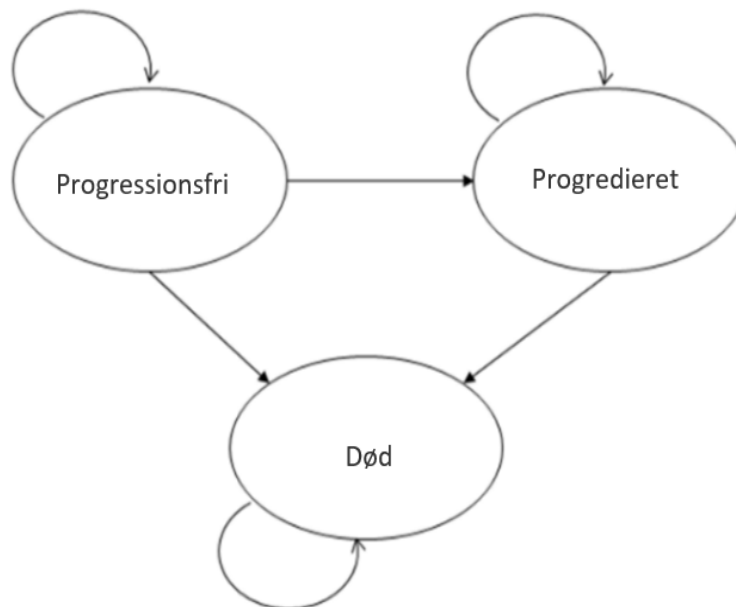
3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival* model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af mCRPC-patienter med BRCA-mutation.



Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 15 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med enten olaparib + abirateron eller abirateron.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i det progressionsfrie stadie defineres ud fra ekstrapoleret rPFS-data fra PROpel. Fra det progressionsfrie stadie kan patienten bevæge sig videre til stadierne progredieret eller død. Andelen i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem rPFS- og OS-data fra PROpel, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfrie eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra OS-data fra PROpel.



Figur 15. Modelstruktur i ansøgers model

3.2.1 Ekstrapolering af forløbsdata

3.2.1.1 Samlet overlevelse (OS) for population med BRCA-mutation

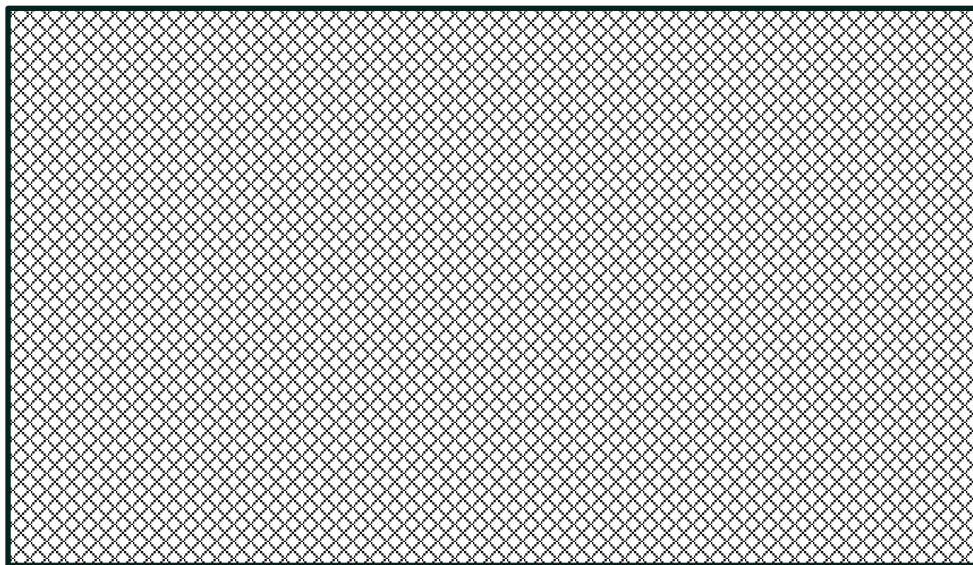
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende olaparib + abirateron er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i PROpel er kortere end den anvendte tidshorisont. Det observerede OS-data fra PROpel fremgår af afsnit 2.4.4. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at hazardraterne for det observerede OS-data for populationen med BRCA-mutation (BRCAm) fra PROpel for olaparib + abirateron og abirateron ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med separate modeller for de to behandlinger.



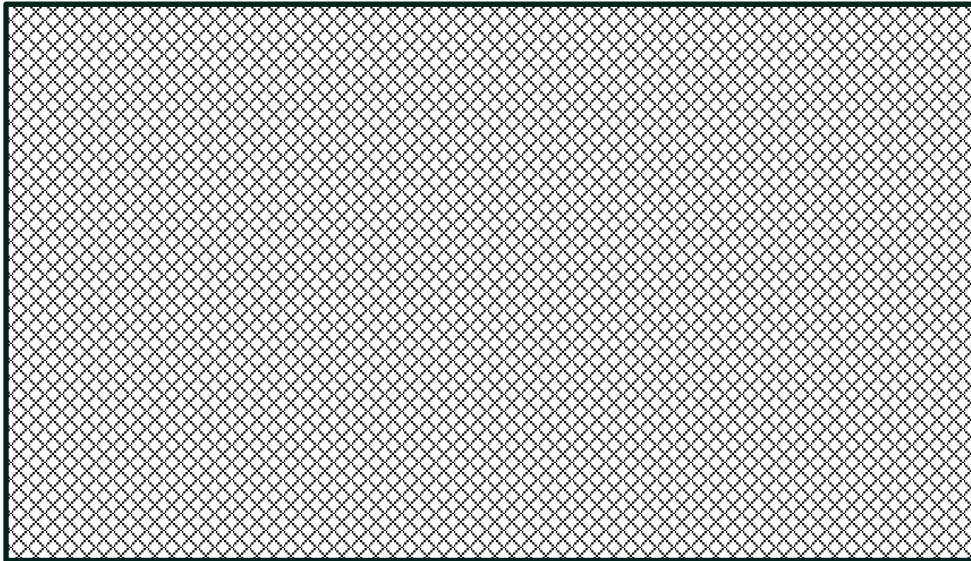
Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS og vælger at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere OS for olaparib + abirateron, og en log-logistisk fordeling anvendes for abirateron, se Figur 16 og Figur 17.

Udover, at den log-logistiske fordeling repræsenterer den fordeling med bedst statistisk fit på det observerede data, udviser fordelingen ligeledes et visuelt godt fit. Til ekstern validering af den kliniske plausibilitet af den langsigtede ekstrapolation for abirateron-armen, anvender ansøger data fra en analyse af Olmos et al, CAPTURE [6]. I CAPTURE præsenteres resultater fra en syntese af overlevelseshdata med næsten 5-års follow-up for 1. linjebehandling for patienter med mCRPC behandlet med *new hormonal agent* (ca. 65 %; abirateron eller enzalutamid) eller taxaner (ca. 35 %; docetaxel eller cabazitaxel) på tværs af fem forskellige studier for patienter med BRCA-mutation. Den samlede overlevelse for 96 BRCAm-patienter med høj datamodenhed (93/96; 97 %) indikerer, at risikoen for at dø er aftagende efter ca. 30 måneder for en mindre andel af langtidsoverlevende (se bilag 9.1). Hazardfunktionen for både den log-normale og log-logistiske fordeling har denne aftagende hazard (se bilag 9.2), hvilket ansøger vurderer stemmer godt overens med det observerede data i PROpel samt eksterne data fra CAPTURE.

Alle inkluderede parametriske fordelinger viser et godt visuelt fit til det observerede data. Dette skyldes, at hazardfunktionen for de forskellige parametriske fordelinger er relativt ens, hvoraf alle konvergerer til en konstant risiko for at dø efter ca. 12 måneder (se bilag 9.2). Ansøger mener, at den log-logistiske fordeling, som anvendes til at ekstrapolere OS for abirateron-armen, ligeledes kan resultere i klinisk plausible estimater for langtidsoverlevelsen, hvor fordelingen estimerer en 20-års overlevelse på ca. 17 %. Ansøger vælger dog at anvende den eksponentielle fordeling til ekstrapolering af OS for olaparib + abirateron, da alle de parametriske fordelinger konvergerer til en konstant hazard.



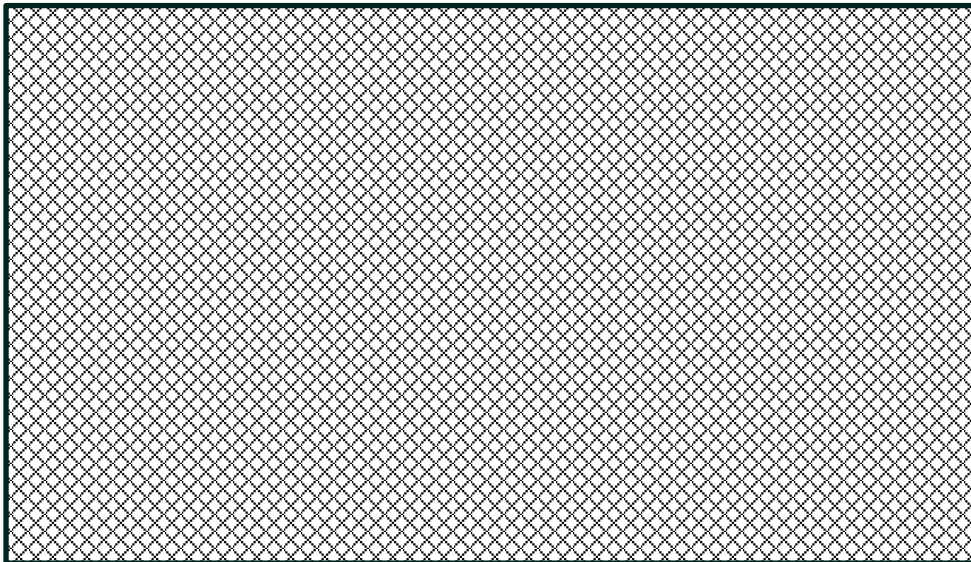
Figur 16. Ekstrapolering af samlet overlevelse for olaparib + abirateron (BRCAm)



Figur 17. Ekstrapolering af samlet overlevelse for abirateron (BRCAm)

Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS for både olaparib + abirateron og abirateron, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

Figur 18 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 18. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane samlet overlevelse for BRCAm, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 16.



Tabel 16. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS for BRCAm, ikke-diskonterede tal

| Behandling | Median OS fra PROpel | Median OS i ansøgers model | Gennemsnitlig OS i ansøgers model |
|-----------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Olaparib + abirateron | ■ | ■ | ■ |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

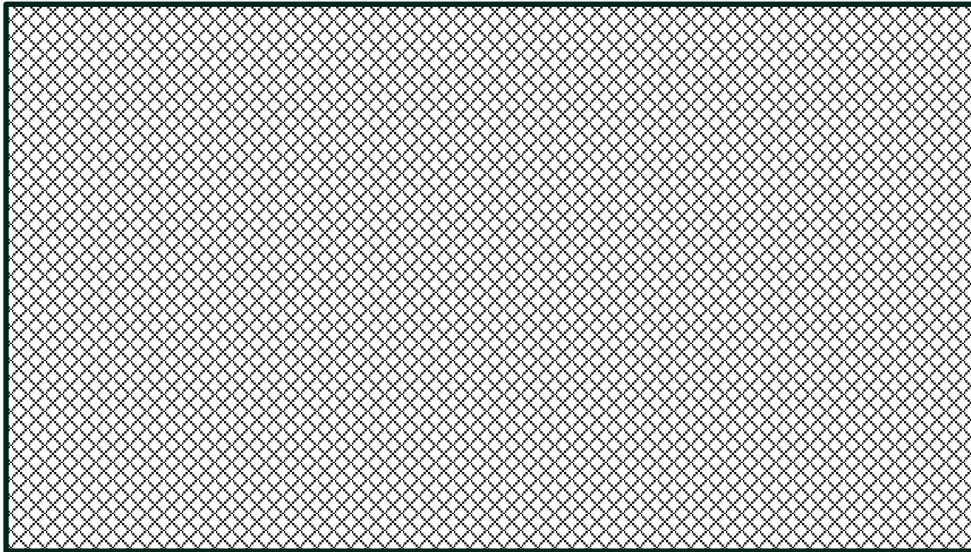
Medicinerådets vurdering af OS

For BRCAm-patienter var 2-årsraten for OS ca. 38 %, mens 3-årsraten var ca. 10 % for 1. linjebehandling for patienter med mCRPC i CAPTURE. Ansøger bemærker selv, at overlevelsen forventes at være bedre i PROpel, da patienterne havde bedre performance status, og ca. 35 % modtog behandling med taxaner i 1. linje. Medicinerådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af abirateron er plausibel og anvender derfor ansøgers foretrukne ekstrapolering for abirateron-armen i Medicinerådets hovedanalyse.

Data for samlet overlevelse i PROpel for BRCAm-patienter i olaparib + abirateron-armen er ikke modent, i og med at der er få hændelser (13/47; 28 %) for den samlede overlevelse, og derfor er der stor usikkerhed om størrelsen af effekten af olaparib + abirateron på patienternes samlede overlevelse. Der er meget lidt observeret data at ekstrapolere på baggrund af, hvorfor det er svært at validere kurvernes forløb. Medicinerådet tillægger derfor de forskellige parametriske fordelingers statistiske fit til det observerede data mindre vægt i sin vurdering.

Medicinerådet vurderer dog, at ansøgers valgte ekstrapolering for olaparib + abirateron-armen synes at overestimere andelen af langtidsoverlevende, idet ca. 12 % af patienterne estimeres til at have en overlevelse lig baggrundsbefolkningen. Medicinerådet vurderer, at behandling med olaparib + abirateron ikke forventes at være en kurativ behandling. Dette er ligeledes ikke observeret i det tilgængelige datagrundlag. Samtidig vurderer Medicinerådet, at selv de mest konservative kurver, som estimerer en 10-årsrate på 25 %, er overestimeret, da ca. 2 % af patienterne estimeres til at have en overlevelse lig baggrundsbefolkningen. I mangel på mere konservative kurver, vælger Medicinerådet at ekstrapolere OS for olaparib + abirateron med en Weibull-fordeling.

Figur 19 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i Medicinerådets hovedanalyse.



Figur 19. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for olaparib + abirateron og abirateron i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane samlet overlevelse for BRCAm, baseret på Medicinrådets ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Den mediane og gennemsnitlige OS for BRCAm i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

| Behandling | Median OS fra PROpel | Median OS | Gennemsnitlig OS |
|-----------------------|----------------------|-----------|------------------|
| Olaparib + abirateron | ■ | ■ | ■ |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

3.2.1.2 Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) for population med BRCA-mutation

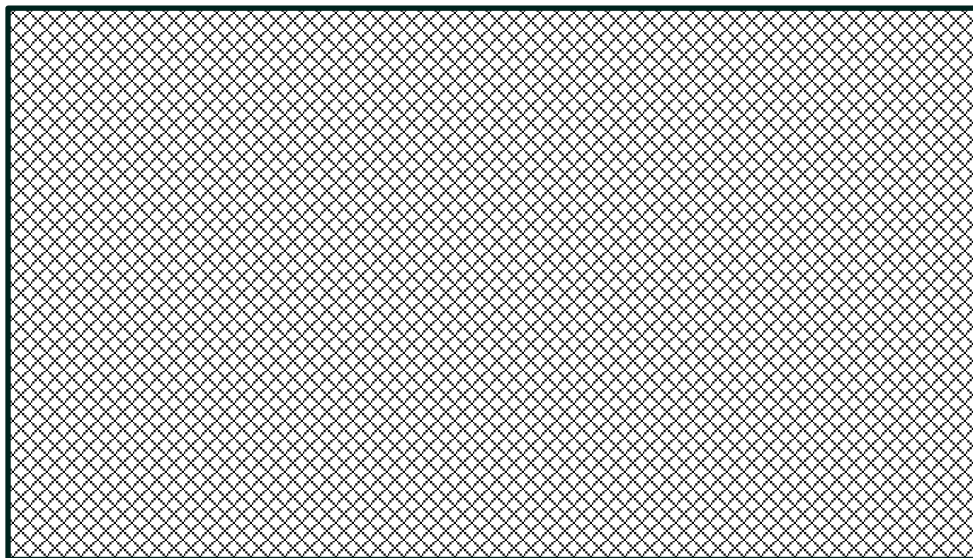
På samme vis som for OS-data er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede rPFS-data, da opfølgningen i PROpel er kortere end den anvendte tidshorisont. Det observerede rPFS-data fra PROpel fremgår af afsnit 2.4.7. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportional hazard for det observerede rPFS-data for BRCAm-populationen fra PROpel for olaparib + abirateron og abirateron ikke kan afvises. Dog vurderer ansøger ikke at ekstrapoleringer med en samlet model for de to behandlinger giver et visuelt godt fit til det observerede data for olaparib + abirateron-armen, hvorfor ansøger vælger at ekstrapolere rPFS med separate modeller.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af rPFS og har valgt at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS for både olaparib + abirateron og abirateron, se hhv. Figur 20 og Figur 21. Ansøger vurderer, at en log-normal fordeling har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC), og samtidig giver et godt visuelt fit til data af de testede parametriske modeller for både olaparib + abirateron og

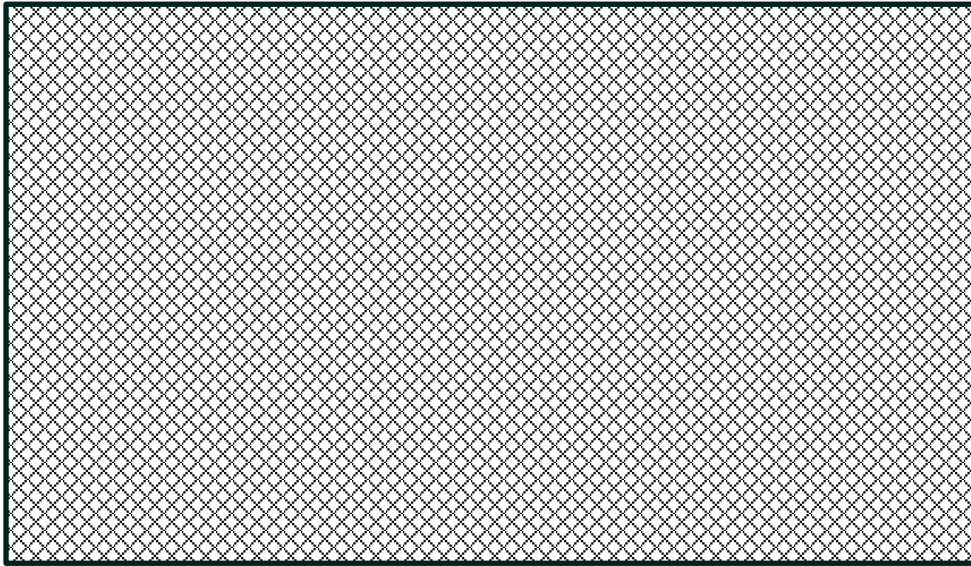


abirateron. Til ekstern validering af den kliniske plausibilitet af den langsigtede ekstrapolation af abirateron-armen anvender ansøger, ligesom for OS, data fra CAPTURE [6]. Selvom data inkluderer patienter, der modtager kemoterapi, indikerer data i CAPTURE, at en aftagende risiko for radiologisk progression på lang sigt kan være plausibelt, da der er et hurtigt fald i rPFS inden for det første år, hvorefter risikoen falder, og en andel af patienter vil have et længerevarende respons (se bilag 9.3). Derfor vurderer ansøger, at en parametriske model, hvor hazardfunktionen har en initial top, foretrækkes, hvilket hazardfunktionen for både den log-logistiske, log-normale og generaliseret gamma fordeling har (se bilag 9.4). Af de tre parametriske fordelinger, vælger ansøger at anvende den log-logistiske fordeling til ekstrapolering af rPFS for abirateron, da den lognormale fordeling giver den laveste 5-års rate for rPFS (■■■■) sammenlignet med den log-logistiske (■■■■) eller generaliserede gamma (■■■■).

For olaparib-armen vurderer ansøger, at den generaliserede gammafordeling giver en ekstrapolering med urealistisk høje rPFS-rater, hvorfor ansøger ligeledes vælger at anvende en log-normal fordeling til ekstrapolering af rPFS. Denne fordeling har også både et statistisk og visuelt godt fit til det observerede data.

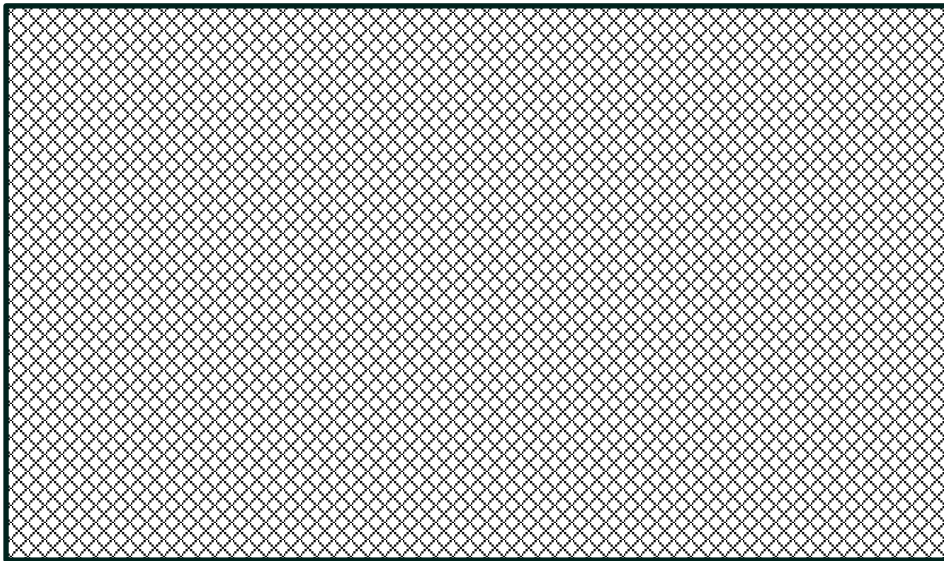


Figur 20. Ekstrapolering af radiologisk progressionsfri overlevelse for olaparib + abirateron (BRCAm)



Figur 21. Ekstrapolering af radiologisk progressionsfri overlevelse for abirateron (BRCAm)

Figur 22 viser den observerede og ekstrapolerede rPFS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 22. Den observerede og modellerede rPFS-kurve for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane radiologisk progressionsfri overlevelse for BRCAm, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 18.



Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige rPFS for BRCAm, ikke-diskonterede tal

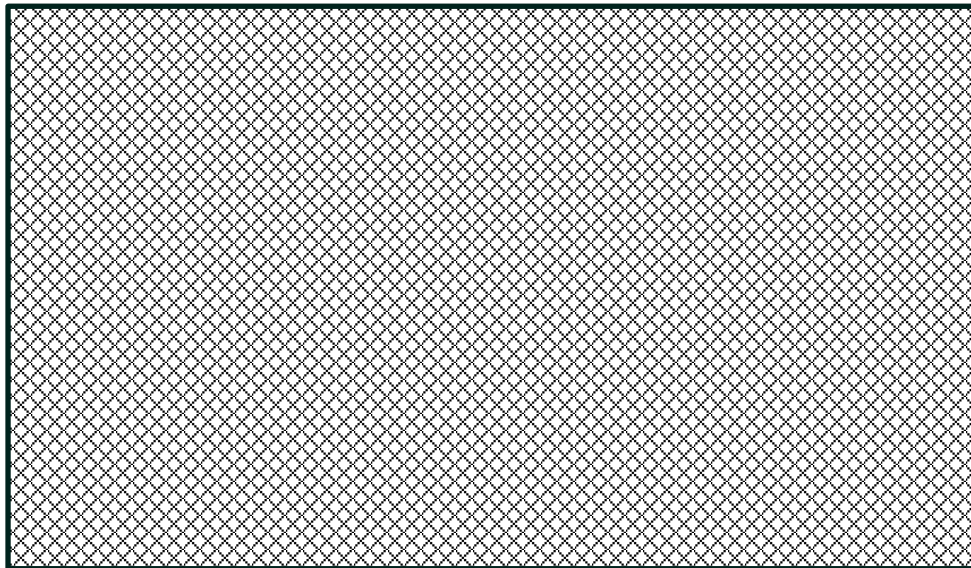
| Behandling | Median rPFS fra PROpel | Median rPFS i ansøgers model | Gennemsnitlig rPFS i ansøgers model |
|-----------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Olaparib + abirateron | ■ | ■ | ■ |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

Medicinerådets vurdering af rPFS

Grundet det modne rPFS-data for abirateron (31/38; 81,6 %) i PROpel er der en lille variation i kurveforløbene mellem de inkluderede parametriske fordelinger. Medicinerådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af abirateron er plausibel og anvender derfor ansøgers foretrukne ekstrapolering for abirateron-armen i Medicinerådets hovedanalyse.

På samme vis som for OS vurderer Medicinerådet, at ekstrapolering af rPFS-data for olaparib + abirateron er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet få hændelser (18/47; 38 %), hvilket fx ses i den store variation mellem de ekstrapolerede kurver ved år 10 i Figur 20. De parametriske fordelingers statistiske fit til det observerede data tillægges derfor mindre vægt i Medicinerådets vurdering. Medicinerådet vurderer, at ansøgers valgte ekstrapolering for olaparib + abirateron synes at overestimere den progressionsfrie overlevelse for en stor andel af patienterne, idet ca. 20 % af patienterne da skulle være progressionsfrie ved år 10 og ca. 10 % ved år 20. Medicinerådet vælger at ekstrapolere rPFS for olaparib + abirateron med en Weibull-fordeling, som estimerer, at ca. 8 % er progressionsfrie ved år 10 og 0 % ved år 20. En Weibull-fordeling synes at give et mere klinisk plausibelt forløb, når den sammenholdes med den valgte ekstrapolering for OS i Medicinerådets hovedanalyse.

Figur 23 viser de observerede og ekstrapolerede rPFS-kurver for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i Medicinerådets hovedanalyse.



Figur 23. De observerede og ekstrapolerede rPFS-kurver for olaparib + abirateron og abirateron i Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige og mediane radiologisk progressionsfri overlevelse for BRCAm, baseret på Medicinrådets ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 19.

Tabel 19. Den mediane og gennemsnitlige rPFS for BRCAm i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

| Behandling | Median rPFS fra PROpel | Median rPFS | Gennemsnitlig rPFS |
|-----------------------|------------------------|-------------|--------------------|
| Olaparib + abirateron | ■ | ■ | ■ |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

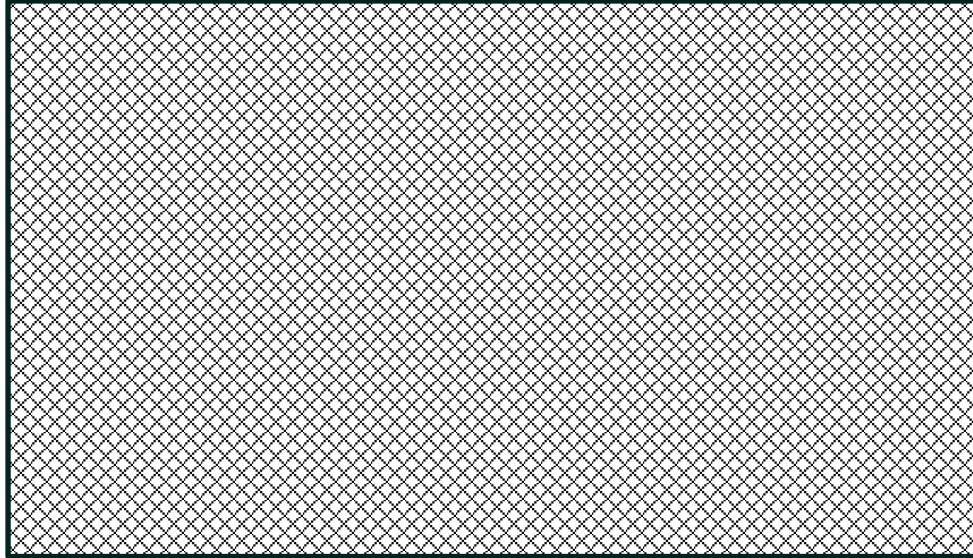
3.2.1.3 Behandlingsvarighed (TTD) for population med BRCA-mutation

Ud over effektmålene, OS og rPFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden (TTD) for olaparib og abirateron. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for begge behandlinger på den observerede tid til behandlingsophør fra PROpel. Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD. Ansøger har valgt at anvende en log-logistisk fordeling til at fremskrive behandlingsvarigheden for både olaparib og abirateron i begge behandlingsarme, se Figur 24 og Figur 25.

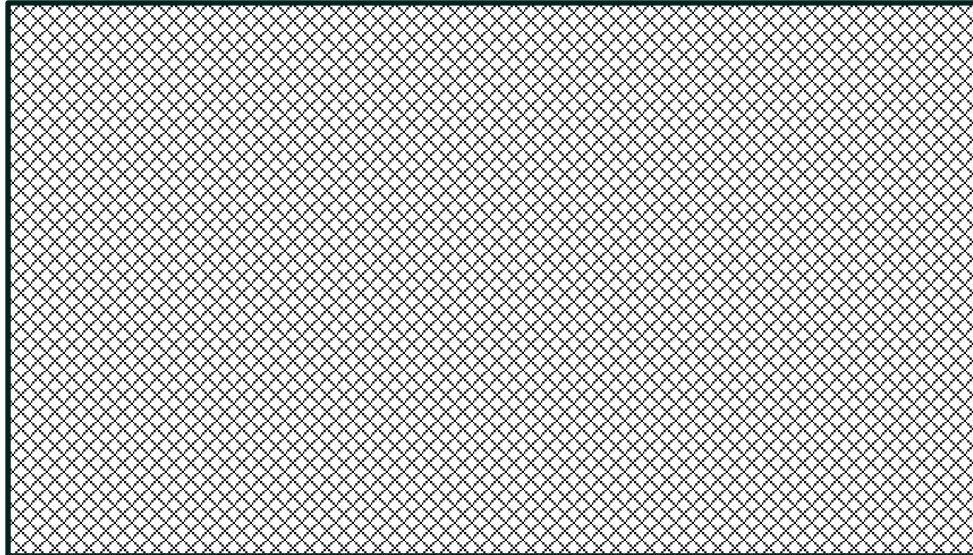
Ansøger lægger vægt på modenheden af data for abirateron-armen (Figur 25), hvor den log-logistiske fordeling har både et visuelt og statistisk godt fit til det observerede data. Det samme gør sig gældende for den log-logistiske fordeling for behandlingsvarigheden for abirateron i olaparib-armen (prikkede kurver i Figur 24). Det er derimod den generaliserede gammafordeling, der har bedst visuelt fit for behandlingsvarigheden for olaparib i olaparib-armen (fuld optrukne kurver i Figur 24). Dog synes den generaliserede gammafordeling at overestimere behandlingsvarigheden for olaparib, når ansøger



sammenholder ekstrapoleringerne for abirateron og olaparib i olaparib-armen. Ansøger vurderer, at de to kurver burde følges ad på langt sigt grundet sygdomsprogression og dødelighed i olaparib-armen.

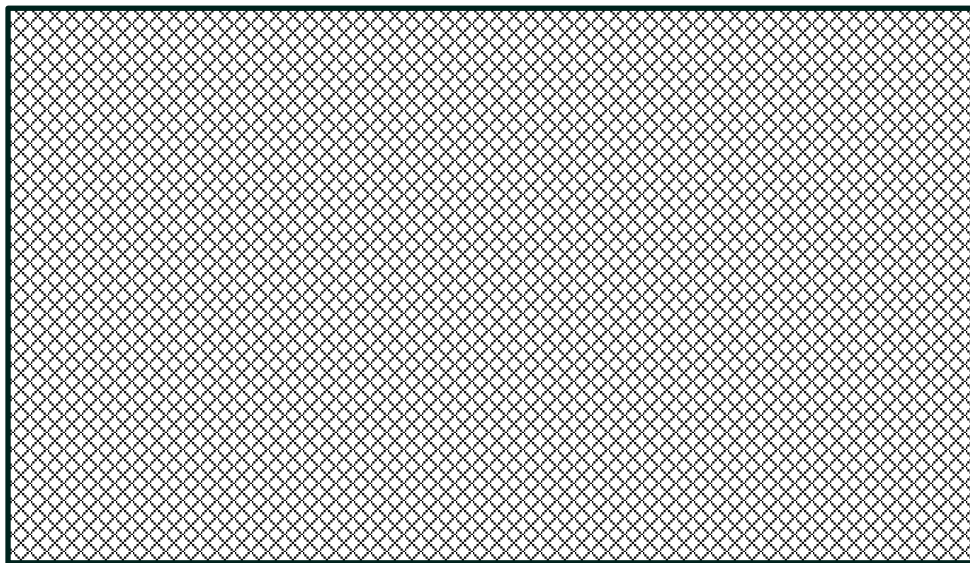


Figur 24. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for olaparib + abirateron (BRCAm). Fulde optrukne kurver = olaparib, prikkede kurver = abirateron



Figur 25. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for abirateron (BRCAm)

Figur 26 viser de observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for olaparib + abirateron og abirateron anvendt i ansøgers analyse.



Figur 26. Den observerede og modellerede TTD-kurve for olaparib + abirateron og abirateron i ansøgers analyse

Tabel 20 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, rPFS og OS, som benyttes i ansøgers analyse for patienter med BRCAm.

Tabel 20. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, rPFS og OS i ansøgers analyse for BRCAm

| Behandling | Behandlingsvarighed [år] | rPFS [år] | OS [år] |
|-----------------------|--------------------------------|-----------|---------|
| Olaparib + abirateron | ■ (olaparib) ■ (abirateron) | ■ | ■ |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

Note: Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarigheden

Både behandling med olaparib + abirateron og abirateron gives til progression og/eller uacceptabel toksicitet. Derfor vil der være en naturlig sammenhæng mellem andel af patienter i behandling og andel af progressionsfrie patienter. I det observerede data ses det dog, at en mindre andel af patienterne i abirateron-armen modtog behandling efter progression indenfor det første år. Det gør sig ligeledes gældende i ekstrapoleringerne for abirateron. Medicinrådet vurderer dog, at det har minimal betydning for analysens resultat, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers foretrukne ekstrapolering for behandlingsvarigheden for abirateron i Medicinrådets hovedanalyse.

Da Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at hhv. ca. 14 % og ca. 8 % er progressionsfri ved 8 år og 10 år, synes behandlingsvarigheden for olaparib + abirateron at være overestimeret. Medicinrådet vælger derfor at nedjustere behandlingsvarigheden ved at ekstrapolere behandlingsvarighed for både olaparib og abirateron i olaparib + abirateron-armen med Weibull-fordeling i Medicinrådets hovedanalyse.



Tabel 21 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, rPFS og OS, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse for patienter med BRCAm.

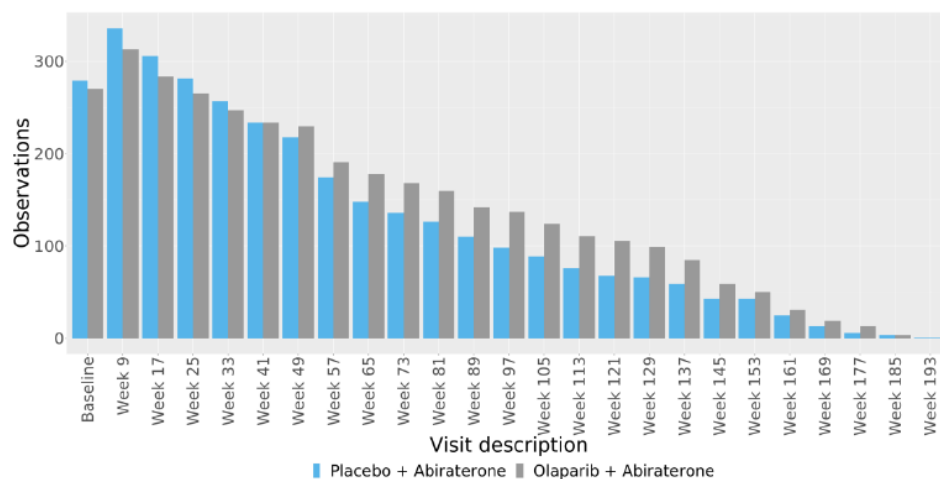
Tabel 21. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, rPFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse

| Behandling | Behandlingsvarighed [år] | rPFS [år] | OS [år] |
|-----------------------|--------------------------|-----------|---------|
| Olaparib + abirateron | ■ (olaparib) | ■ | ■ |
| | ■ (abirateron) | | |
| Abirateron | ■ | ■ | ■ |

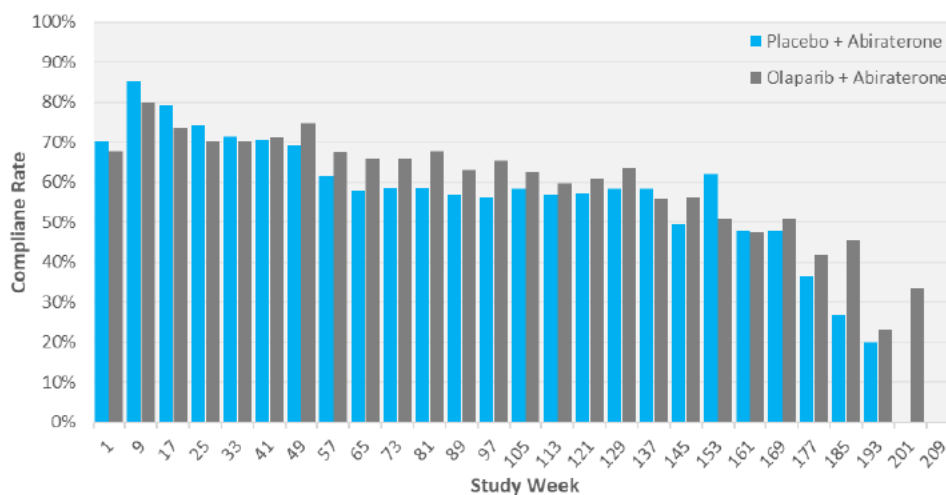
Note: Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I PROpel blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet for ITT-populationen med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri sygdom. Opsamling af data forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil 12 uger efter progression. Den gennemsnitlige besvarelsesprocent var 65,1 % i olaparib + abirateron-armen og 67,7 % i abirateron-armen med en maksimal opfølgningstid for EQ-5D på 200 uger i olaparib + abirateron-armen og 192 uger i abirateron-armen. Antallet af observationer kan ses i Figur 27 og besvarelsesrate i Figur 28. Ansøger anvender data for ITT som proxy for livskvaliteten for patienter med BRCAm.



Figur 27. Antallet af EQ-5D-5L-observationer pr. behandlingsarm i PROpel for ITT-populationen



Figur 28. Besvarelsesrate for EQ-5D-5L pr. behandlingsarm i PROpel for ITT-populationen

Nytteværdierne estimeret på baggrund af patienternes besvarelser på helbredsrelaterede livskvalitet var ikke statistisk signifikant forskellige mellem behandlingsarmene. Ansøger anvender derfor nytteværdier opdelt på sygdomsstadierne; progressionsfri og progredieret, som estimerer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i de pågældende stadier. Nyttværdierne er vægtet med danske præferencevægte [7] og aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder.

De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Nyttværdier for det progressionsfrie og progredieret stadie anvendt i ansøgers analyse for patienter med BRCAm

| | Nyttværdi (95 % CI) | Antal observationer | Instrument | Præferencevægte |
|-----------------|----------------------|-----------------------|------------|------------------|
| Progressionsfri | 0,880 (0,868; 0,892) | 6.175 (718 patienter) | EQ-5D-5L | Danske vægte [7] |
| Progredieret | 0,843 (0,821; 0,865) | 542 (229 patienter) | EQ-5D-5L | Danske vægte [7] |

Ansøger har inkluderet fald i nytteværdi i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ for at reflektere det midlertidige fald i HRQoL, som patienten oplever i forbindelse med enten bivirkninger eller skeletrelaterede hændelser. Fald i nytteværdierne stammer fra ekstern litteratur.



Tablet 23. Anvendte fald i nytteværdier samt faldets varighed for bivirkninger af grad 3+ samt skeletrelaterede hændelser

| | Fald i nytteværdi | 95 % CI | Varighed [dage] |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| Uønskede hændelser | | | |
| Forhøjet levertal | 0,000 | N/A | 10,5 |
| Anæmi | -0,022 | -0,043; -0,008 | 10,5 |
| Hyperglykæmi | 0,000 | N/A | 10,5 |
| Hypertension | -0,046 | -0,160; -0,002 | 10,5 |
| Nedsat antal lymfocytter | 0,000 | N/A | 10,5 |
| Nedsat antal neutrofilocytter | -0,090 | -0,116; -0,067 | 10,5 |
| Lungebetændelse | -0,128 | -0,136; -0,120 | 10,5 |
| Lungeemboli | -0,310 | -0,332; -0,288 | 10,5 |
| Urinvejsinfektion | -0,005 | -0,032; 0,000 | 10,5 |
| Nedsat antal hvide blodceller | -0,090 | -0,108; -0,073 | 10,5 |
| Skeletrelaterede hændelser | | | |
| Vertebral kompression | -0,5550 | N/A | 30,4 |
| Strålebehandling (knogle) | -0,0700 | N/A | 30,4 |
| Kirurgi (knogle) | -0,1300 | N/A | 30,4 |
| Patologisk fraktur | -0,1300 | N/A | 30,4 |

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang vedrørende estimering af nytteværdier for patienterne baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte og aldersjustering.

Medicinerådet bemærker, at den estimerede livskvalitet for progressionsfri mCRPC-patienter (0,88) ligger tæt på den estimerede helbredsrelaterede livskvalitet for en gennemsnitlige person i Danmark (0,9). Da olaparib + abirateron øger patienternes tid til progression sammenlignet med abirateron med ca. ■ år, har værdien for livskvalitet for de progressionsfri patienter betydning for analysens resultat.

Samtidig vurderer Medicinerådet at nytteværdien for progredierede patienter synes høj sammenlignet med nytteværdien for det progressionsfrie stadie. Medicinerådet vurderer, at patienter, der progredierer, ikke forventes at have et stort fald i livskvalitet, da hovedparten af patienterne progredierer biokemisk eller radiologisk, og de oftest derfor



ikke vil kunne mærke det fysisk. Omend kunne det forventes at progression vil medføre psykologiske konsekvenser samt flere symptomer, hvilket vil kunne medføre at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet vil dale i takt med sygdomsprogression. Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev dog kun målt ved én måling efter progression (12 uger efter progression). Dette bidrager til usikkerhed i analysen, hvilket ligeledes har betydning for analysens resultat, da patienter på olaparib + abirateron tilbringer længere tid i det progredierede stadie sammenlignet med abirateron.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved olaparib + abirateron sammenlignet med abirateron. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, testomkostninger, efterfølgende behandling, patient- og transportomkostninger og terminale omkostninger.

Da behandlingerne i begge behandlingsarme administreres oralt, inkluderer ansøger ikke omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne på hospitalet.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for olaparib + abirateron og abirateron som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger har på baggrund af PROpel-studiet antaget en relativ dosisintensitet (RDI) på ■■■ % og ■■■ % for hhv. olaparib og abirateron, når det gives i kombination, mens den relative dosisintensitet for abirateron i monoterapi er ■■■ %.

Ansøger inkluderer lægemiddelpild forbundet med administration af olaparib + abirateron og abirateron. Det vil sige, at ansøger ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af tabletter pr. pakning mellem patienterne, og den fulde omkostning for pakningerne er derfor medregnet i analysen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 24.

Tabel 24. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober 2023)

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde |
|-------------|--------|-------------------|------------|--------|
| Olaparib | 150 mg | 56 stk. | ■■■ | Amgros |
| Abirateron | 500 mg | 56 stk. | ■■■ | Amgros |
| Prednisolon | 5 mg | 100 stk. | ■■■ | Amgros |



3.4.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig ambulant opfølgning på hospitalet hver måned, uanset om patienterne er progressionsfrie eller progredieret. Monitoreringen består derudover af CT-scanning og knogleskintigrafi, som foretages hver 3. måned. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere omkostningerne. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

| | Frekvens | Enhedsomkostning [DKK] | Kilde |
|-------------------|---------------|------------------------|---|
| Ambulant besøg | Hver måned | 1.858 | DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) |
| CT-scanning | Hver 3. måned | 2.440 | DRG 2023: 30PR06 (CT-scanning, kompliceret) |
| Knogleskintigrafi | Hver 3. måned | 3.441 | DRG 2023: 30PR17 (Røntgenundersøgelse (alm), kompliceret) |

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimering af rutinemæssig monitorering stort set stemmer overens med dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis udføres ofte ingen knogleskintigrafi, men derimod NaF-PET-scanning. Medicinrådet vurderer dog, at det har minimal betydning for analysens resultat, da enhedsomkostningerne for knogleskintigrafi og NaF-PET-scanning er tilsvarende. Det er usikkert, om der vil være en mindre forskel i frekvensen for monitorering mellem behandlingsarmene, men Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tilgang til estimering af monitoreringsomkostninger.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med olaparib + abirateron og abirateron, se Tabel 26. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra PROpel med incidens $\geq 2\%$, se afsnit 2.5. Derudover inkluderer ansøger også omkostninger relateret til skeletrelaterede hændelser. I PROpel oplevede 11,5 % af patienterne i olaparib + abirateron-armen en skeletrelateret hændelse, mens det var 12,8 % i abirateron-armen, hvoraf hhv. 25,8 % og 20,9 % af progressionshændelser blev fulgt af en skeletrelateret hændelse. Ansøger inkluderer fire typer af hændelser; vertebral kompression, strålebehandling (knogle), kirurgi (knogle) og patologisk fraktur. Fordelingen mellem de fire typer af hændelser baserer ansøger på gennemsnittet af forekomsten rapporteret i ALSYMPCA [8], COU-AA-301 [9] og AFFIRM [10,11], se Tabel 27.

Ansøger estimerer omkostningerne på baggrund af 2023 DRG-takster.

**Table 26. Omkostninger til uønskede hændelse anvendt i ansøgers analyse**

| | Olaparib + abirateron | Abirateron | Enhedsomkostning [DKK] | Kilde |
|----------------------------------|--------------------------|------------|---------------------------|---|
| Forhøjet levertal | 1,0 % | 2,3 % | 1.638 | DRG 2023: 23MA98 (MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) |
| Anæmi | 16,1 % | 3,3 % | 5.901 | DRG 2023: 16PR01 (Transfusion af plasma og/eller behandlet blod) |
| Hyperglykæmi | 2,0 % | 1,5 % | 4.728 | DRG 2023: 23MA03 (Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.) |
| Hypertension | 3,8 % | 4,5 % | 17.304 | DRG 2023: 05MA11 (Hypertension) |
| Nedsat antal lymfocytter | 3,8 % | 1,5 % | 2.240 | DRG 2023: 16MA98 (MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) |
| Nedsat antal neutrofilocytter | 2,8 % | 0,8 % | 1.858 | DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) |
| Lungebetændelse | 2,5 % | 1,0 % | 41.804 | DRG 2023: 04MA13 (Lungebetændelse og pleuritis, pat. mindst 60 år) |
| Lungeemboli | 7,3 % | 2,3 % | 31.555 | DRG 2023: 04MA04 (Lungeemboli) |
| Urinvejsinfektion | 2,5 % | 1,0 % | 28.523 | DRG 2023: 11MA07 (Infektioner i nyrer og urinvej, pat. mindst 16 år) |
| Nedsat antal hvide blodceller | 2,3 % | 0,5 % | 1.858 | DRG 2023: 12MA98 (MDC12 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) |



Table 27. Omkostninger til skeletrelaterede hændelse anvendt i ansøgers analyse

| | Olaparib + abirateron | Abirateron | Enhedsomkostning [DKK] | Kilde |
|----------------------------------|-----------------------|------------|------------------------|---|
| Skeletrelaterede hændelse | 25,8 % | 20,9 % | | |
| Vertebral kompression | 15,5 % | 15,5 % | 39.320 | DRG 2023: 01MA02 (Sygdomme og skader på rygmarven) |
| Strålebehandling (knogle) | 67,7 % | 67,7 % | 40.193 | DRG 2023: 27MP05 (Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner) |
| Kirurgi (knogle) | 4,1 % | 4,1 % | 32.887 | DRG 2023: Gennemsnit af 08MP63 (Øvrige kirurgiske procedurer, overekstremitet, store led) og 08MP65 (Øvrige kirurgiske procedurer, underekstremitet, store led) |
| Patologisk fraktur | 12,9 % | 12,9 % | 92.113 | DRG 2023: 08MP22 (Frakturkirurgi, ryg/hals) |

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.4.4 Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til palliativ behandling i sidste levetid. En dansk registerbaseret analyse af voksne patienter, der dør af kræft i Danmark, finder, at patienter med prostatakræft blev oftere indlagt til palliativ behandling på hospitalet [12]. Ansøger antager derfor, at palliativ behandling i mCRPC-patienters sidste levetid vil blive udført på hospitaler. En retrospektiv undersøgelse af danske registre viste en median på to hospitalsindlæggelser i de sidste 6 måneder af livet med en gennemsnitlig liggetid pr. indlæggelse på fire dage for patienter, som døde af kræft [13]. Ansøgers adspurgte kliniker vurderer, at patienter, der får en mere effektiv behandling for mCRPC, sandsynligvis vil kræve mindre palliativ behandling for deres sygdom. Givet en forlænget rPFS ved behandling med olaparib + abirateron antager ansøger, at det gennemsnitlige antal palliative hospitalsindlæggelser for behandlede patienter med olaparib + abirateron ville være 1,5 i stedet for 2.



Medicinerådets vurdering af terminale omkostninger

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats i Medicinerådets hovedanalyse, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer. Det er desuden uklart, om alle danske patienter vil modtage denne indsats i dansk praksis, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at det ikke er alle BRCAm-patienter, der progredierer, som modtager efterfølgende behandling. Ansøger anvender data for ITT-populationen fra PROpel for andelen af progredierede patienter, der modtager efterfølgende behandling, hvilket svarer til 62,2 % og 67,8 % af patienterne i hhv. olaparib + abirateron-armen og abirateron-armen. De restende patienter, der ikke modtager en aktiv behandling, vil modtage best supportive care bestående af 10 mg prednisolon og 10 mg morfin dagligt i kombination med 120 mg subkutan denosumab hver 4. uge i 3,5 mdr.

Ansøger antager, at progredierede patienter, som modtager aktiv behandling, vil modtage én af nedenstående behandlinger:

- Olaparib: 600 mg oralt dagligt i 14,7 mdr.
- Docetaxel: 75 mg/m² intravenøst hver 3. uge i kombination med 10 mg prednisolon dagligt i 8 cyklusser af 3 uger
- Enzalutamid: 160 mg oralt dagligt i 4,6 mdr.
- Cabazitaxel: 20 mg/m² intravenøst i kombination med 40 mg methylprednisolon, 2 mg clemastin og 42 ME filgrastim hver 3. uge sammen med 10 mg prednisolon, 25 mg antihistamin, 30 mg domperidon dagligt i 7 cyklusser a 3 uger
- Radium-223: 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6 cyklusser.

For lægemidler doseret efter kropsvægt eller kropsoverfladeareal anvender ansøger de gennemsnitlige værdier fra PROpel på hhv. 82,7 kg og 1,98 m².

Fordelingen mellem de forskellige behandlinger, baseret på ansøgers adspurgte klinikere kan ses i Tabel 28.

Tabel 28. Fordeling af efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

| Efterfølgende behandling | Olaparib + abirateron [af 62,5 %] | Abirateron [af 67,8 %] |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Olaparib monoterapi | 0,0 % | 80,8 % |
| Docetaxel | 60,4 % | 12,5 % |
| Enzalutamid | 7,2 % | 0,6 % |
| Cabazitaxel | 20,0 % | 3,6 % |
| Radium-223 | 12,4 % | 2,4 % |



Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet har få ændringer til ansøgers estimater vedrørende fordelingen af efterfølgende behandling baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis, se Tabel 29.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Tabel 29. Fordeling af efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

| Efterfølgende behandling | Olaparib + abirateron [% af 62,5 %] | Abirateron [% af 67,8 %] |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Olaparib monoterapi | 0 % | 2,5 % |
| Docetaxel | 80 % | 65 % |
| Enzalutamid | 0 % | 0 % |
| Cabazitaxel | 15 % | 30 % |
| Radium-223 | 5 % | 2,5 % |

Tabel 30. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (oktober 2023)

| Lægemiddel | Styrke | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde |
|-----------------|---------------|-------------------|------------|--------|
| Docetaxel | 160 mg/8 ml | 8 ml | ■ | Amgros |
| Cabazitaxel | 10 mg/ml | 6 ml | ■ | Amgros |
| Antihistamin | 25 mg | 100 stk. | ■ | Amgros |
| Domperidon | 10 mg | 30 stk. | ■ | Amgros |
| Methylprednison | 40 mg/ml | 25 ml | ■ | Amgros |
| Clemastin | 1 mg/ml | 5 x 2 ml | ■ | Amgros |
| Filgrastim | 48 ME/0,5ml | 5 x 0,5 ml | ■ | Amgros |
| Radium-223 | 1.100 kBq/ml | 6 ml | ■ | Bayer |
| Morfin | 10 mg | 100 stk. | ■ | Amgros |
| Denosumab | 120 mg/1,7 ml | 1,7 ml | ■ | Amgros |

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.



Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 138 DKK pr. besøg. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 31.

Tabel 31. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering anvendt i ansøgers analyse

| | Tidsforbrug [minutter] |
|-------------------|------------------------|
| Ambulant besøg | 20 |
| CT-scanning | 30 |
| Knogleskintigrafi | 30 |

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger bør transportomkostningerne være 100 kr. pr. besøg, og enhedsomkostningen for patienttid bør være 203 DKK pr. time. Medicinrådet vurderer dog, at disse forskelle har minimal betydning for analysen af resultat. Medicinrådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.4.7 Testomkostninger

Der testes ikke rutinemæssigt for BRCA-mutationer hos patienter med mCRPC i 1. linje, men det vil være en forudsætning for ibrugtagning af olaparib + abirateron, hvis Medicinrådet anbefaler olaparib + abirateron som mulig standardbehandling.

Ansøger har derfor inkluderet testomkostninger forbundet med testning af BRCA-mutation. Baseret på en tidligere vurdering af olaparib til mCRPC patienter fra 2021 af Medicinrådet [14], antager ansøger, at patienter testes for BRCA-mutationer igennem både en germline og en somatisk test med en samlet enhedsomkostning på 11.000 kr. Dertil anvender ansøger prævalensen for BRCA-mutationer fra PROpel-studiet på 10,7 % til at estimere omkostningerne forbundet med test af BRCA-mutationer.

I abirateron-armen vil en mindre andel af patienterne blive testet for BRCA-mutationer, hvis de forventes at modtage olaparib monoterapi i efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger ligeledes, at patienter skal testes for BRCA-mutationer igennem både en germline og en somatisk test.

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

Jf. DAPROCA's retningslinjer anbefales BRCA1/2 testning, såfremt det har konsekvens for behandlingen. Aktuelt er der ikke national konsensus om, hvilke analysemetoder der specifikt bør anvendes ved klarlægning af patientens mutationsstatus. Patienter kan således testes for BRCA-mutationer på flere forskellige måder, herunder gennem en germline analyse (test på blod), en somatisk analyse (test på væv; ofte arkivvæv) eller ved undersøgelse af frit cirkulerende tumor DNA (ctDNA). Medicinrådet forventer, at patienternes mutationsstatus typisk vil undersøges gennem en somatisk test samt en germline test (væv + blod), mens der kan suppleres med en analyse af ctDNA i de ca. 33 % af patienterne, som ikke modtager et succesfuldt testresultat.



I Medicinrådets hovedanalyse undersøges alle patienter med en somatisk test samt en germline test, mens 33 % modtager en yderligere test i form af en ctDNA-analyse.

Medicinrådet estimerer på baggrund af information fra Afdeling for Genomisk Medicin på Rigshospitalet, at ressourceforbruget ved at få udført en somatisk test er 7.500 DKK, en germline test er 3.500 DKK og en ctDNA-test er 8.000 DKK, hvilket skal ganges med number needed to test svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patient på ca. 128.000 DKK.

Tabel 32. Omkostningerne for test af BRCA-mutation

| | Estimat |
|---|--------------------|
| Forekomst af mCRPC patienter med BRCAm | 10,7 % |
| Numbers needed to test | 9,4 |
| Testomkostninger pr. mCRPC-patient | 13.640 DKK |
| Testomkostning pr. patient med BRCAm | 127.735 DKK |

Medicinrådet gør opmærksom på, at der ligeledes vil være afledte omkostninger i forbindelse med at sende patienterne til klinisk genetisk udredning, når patienterne med BRCAm er identificeret. Disse omkostninger og det dertilhørende ressourcetræk er dog ikke inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 33.

Tabel 33. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

| Antagelser | Ansøger | Medicinrådet | Henvisning |
|----------------------------------|----------------------|---------------|----------------|
| Population | ITT HRRm BRCAm | BRCAm | Afsnit 2.6 |
| Parametriske funktioner for rPFS | | | Afsnit 3.2.1.2 |
| Olaparib + abirateron: | Eksponentiel | Weibull | |
| Abirateron: | Log-logistisk | Log-logistisk | |
| Parametriske funktioner for OS | | | Afsnit 3.2.1.1 |
| Olaparib + abirateron: | Log-normal | Weibull | |
| Abirateron: | Log-normal | Log-normal | |



| Antagelser | Ansøger | Medicinrådet | Henvisning |
|---|---------------------------------|---|----------------|
| Parametriske funktioner for behandlingsvarighed | | | Afsnit 3.2.1.3 |
| Olaparib + abirateron (olaparib): | Log-logistisk | Weibull | |
| Olaparib + abirateron (abirateron): | Log-logistisk | Weibull | |
| Abirateron: | Log-logistisk | Log-logistisk | |
| Terminale omkostninger | Inkluderet | Ikke inkluderet | Afsnit 3.4.4 |
| Fordeling af efterfølgende behandling | Tabel 28 | Tabel 29 | Afsnit 3.4.5 |
| BRCaM-test | 100 %: Germline + somatisk test | 100 %: Germline + somatisk test Yderligere 33 %: ctDNA-test (50 %) | Afsnit 3.4.7 |

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af olaparib + abirateron sammenlignet abirateron til 3,0 QALY (3,4 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,4 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 483.000 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 34.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

| | Olaparib + abirateron | Abirateron | Forskel |
|-----------------------------|-----------------------|------------|------------|
| Lægemiddelomkostninger | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Administrationsomkostninger | 0 | 0 | 0 |
| Monitoreringsomkostninger | 14.578 | 10.886 | 3.692 |
| Bivirkningsomkostninger | 133.661 | 55.834 | 77.828 |
| Testomkostninger | 127.735 | 2.109 | 125.626 |
| Efterfølgende behandling | [redacted] | [redacted] | [redacted] |



| | Olaparib + abirateron | Abirateron | Forskel |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|
| Patientomkostninger | 29.661 | 12.767 | 16.894 |
| Totale omkostninger | ■ | ■ | ■ |
| Totale leveår | 6,0 | 2,6 | 3,4 |
| Totale QALY | 5,2 | 2,2 | 3,0 |

| | |
|--|--------------------------------------|
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår | Beregnet med AIP: 415.286 DKK |
| | Beregnet med SAIP: ■ DKK |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 482.920 DKK |
| | Beregnet med SAIP: ■ DKK |

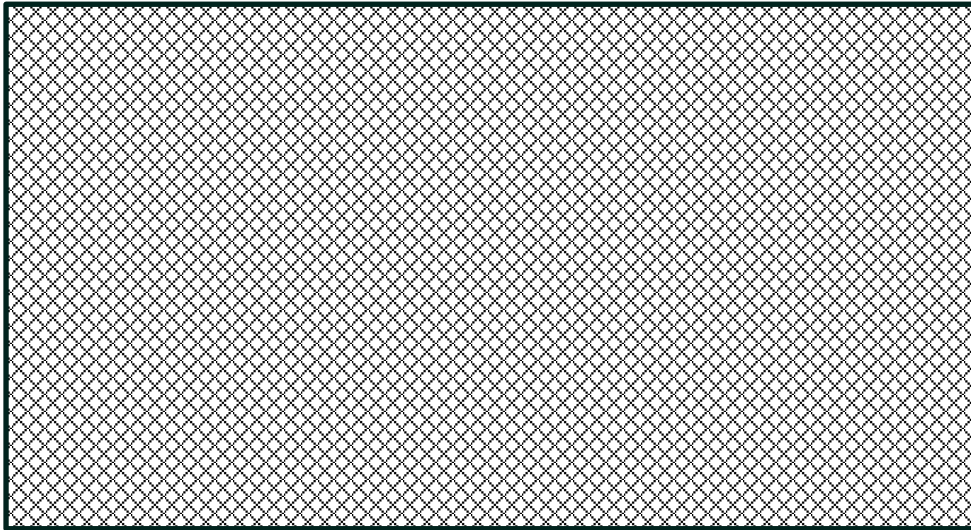
3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Medicinrådet har valgt ikke at udføre deterministiske følsomhedsanalyser, da analysens primære usikkerhed er estimeringen af rPFS og OS. Det er ikke relevant at udarbejde følsomhedsanalyser, hvor øvrige parametriske fordelinger anvendes til at estimere rPFS og OS, da de mest konservative kurver anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Følsomhedsanalyser, hvor modellens øvrige parametre varieres, vil blot bygge videre på den grundlæggende vigtigste usikkerhed, og dermed ikke give et retvisende billede af følsomhedsanalysernes betydning for analysens resultat.

Lægemedelprisen på olaparib er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, og derfor præsenteres også de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer på AIP for olaparib i Figur 29.



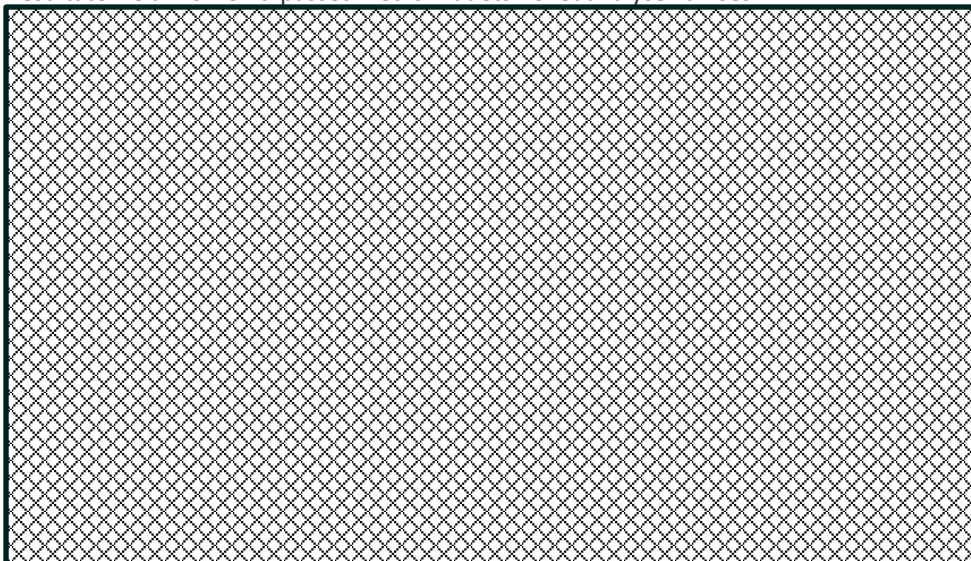
Figur 29. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for olaparib beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre såsom parametre, der indgår i estimeringen af den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering af TTD, PFS og OS samt nytteværdier tildelt modellens stadier. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.5.

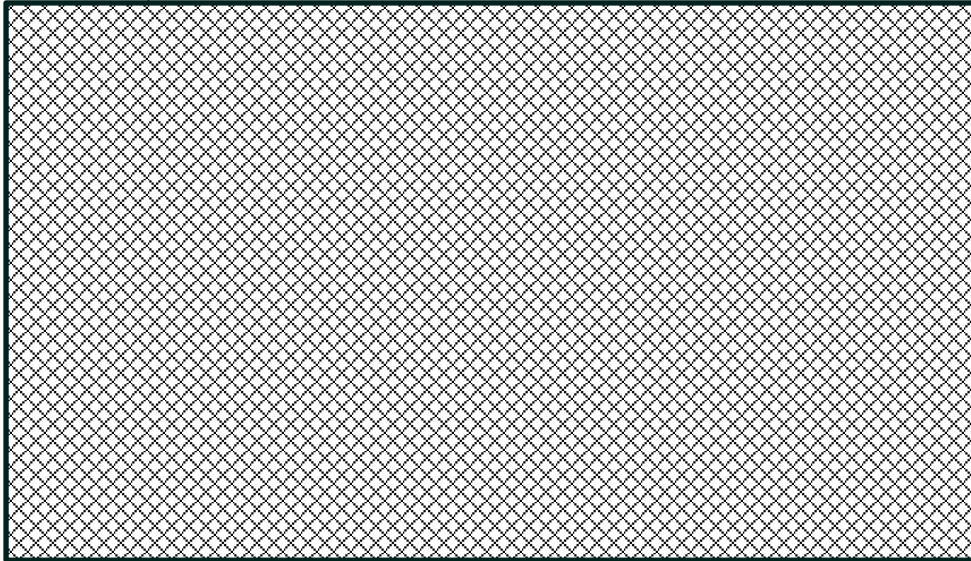
Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i



Figur 30. Figur 31 præsenterer sandsynligheden for, at olaparib + abirateron vil være

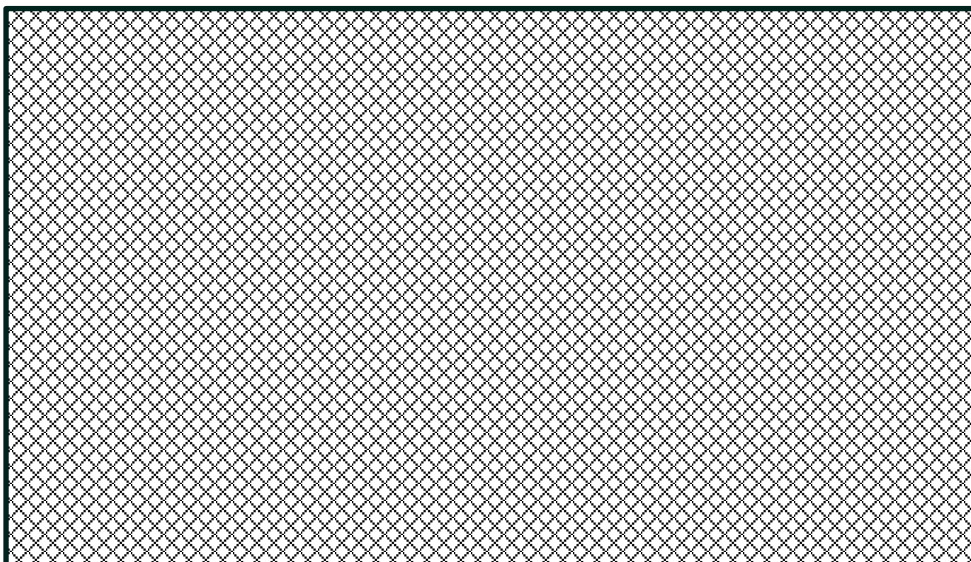


omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i

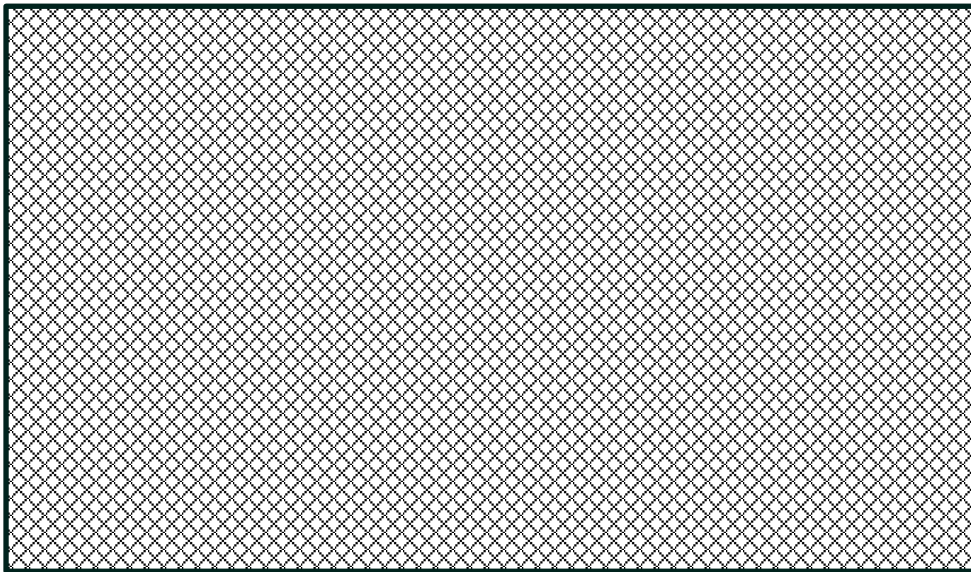


Figur 30.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametriske fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultatet af PSA'en fortolkes med forsigtighed.



Figur 30. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. olaparib + abirateron sammenlignet med abirateron



Figur 31. *Cost-effectiveness acceptability curve for olaparib + abirateron*

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 20 patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron i år 1, hvilket vil stige til 29 patienter i år 5. Ansøger forventer, at implementeringen af BRCA-test vil medføre, at flere patienter med BRCA-mutation identificeres, og derfor antager ansøger, at et stigende antal patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron over de fem år, som budgetkonsekvensanalysen strækker sig over.

Udover behandlingsmulighederne olaparib + abirateron og abirateron, inkluderer ansøger enzalutamid i budgetkonsekvensanalysen.

Hvis behandlingen anbefales til patienter med BRCAm, antager ansøger, at olaparib + abirateron vil have et markedsoptag på 55 % i år 1 stigende til 70 % i år 2 og 80 % fra år 3.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1.5 estimerer Medicinerådet, at patientantallet for patienter med BRCAm, der er kandidater til behandling med olaparib + abirateron, vil falde over de næste par år grundet ny standardbehandling til mHSPC, hvor patienterne tilbydes triplebehandling med ARPI. Medicinerådet forventer, at ca. 40 patienter vil være kandidater til behandling med olaparib + abirateron i år 1, hvilket de efterfølgende år vil falde gradvist til 13 patienter i år 5. Derudover forventer Medicinerådet, at patienterne hurtigt vil kunne



startes op i behandling, og at langt de fleste patienter vil blive behandlet med olaparib + abirateron ved en anbefaling. Medicinrådet ændrer derfor markedsoptaget for olaparib + abirateron til 80 % i år 1 til 95 % fra år 2.

Som beskrevet i afsnit 3 finder Medicinrådet ikke, at enzalutamid er en relevant komparator som standardbehandling til patienter med mCRPC, som ikke er kandidater til kemoterapi. Derfor ekskluderer Medicinrådet enzalutamid i budgetkonsekvensanalysen.

Tabel 35. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| Anbefales | | | | | |
| Olaparib + abirateron | 32 | 30 | 20 | 17 | 12 |
| Abirateron | 8 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Anbefales ikke | | | | | |
| Olaparib + abirateron | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abirateron | 40 | 31 | 22 | 17 | 13 |

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af olaparib + abirateron vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 36.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 20,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 36. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale budgetkonsekvenser | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

5. Diskussion



Som beskrevet finder Medicinrådet det kun relevant at vurdere omkostningseffektiviteten af olaparib i kombination med abirateron for mCRPC-patienter med BRCA-mutation. Dette er forbundet med en række usikkerheder.

Studiet er ikke designet til at opdele ITT-populationen i subpopulationer, hvor der opdeles i forhold til HRR- og BRCA-mutation. Der er 226 patienter i gruppen med HRR og 85 patienter i gruppen med BRCA-mutation. Dette udgør en usikkerhed i forhold til den statistiske præcision. Yderligere var subpopulationerne ikke præspecificerede i PROpel og er ikke baseret på stratificeringsvariable, hvilket betyder, at man skal være opmærksom på, om der er en skævvridning mellem de to behandlingsarme. Dette kan medføre en under- og overestimering af effektstørrelserne.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med tillægsbehandling med olaparib, mens QALY-gevinsten er drevet af, at olaparib + abirateron forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med abirateron. Det er primært estimering af effektforskellen på både rPFS og OS, som har stor betydning for den estimerede QALY-gevinst og dermed ICER'en. Grundet umodne data for olaparib + abirateron-armene er specielt ekstrapoleringerne af OS forbundet med stor usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at selv de mest konservative kurver blandt de inkluderede standardparametriske fordelinger baseret på tilgængeligt data for OS for olaparib + abirateron formentlig er overestimerede.



6. Referencer

1. Dansk Prostata Cancer Gruppe (DaProCa). DaProCa: Dansk Prostata Cancer Database - Årsrapport 2022. 2023;
2. EMA - European Medicines Agency. Lynparza - EPAR.
3. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094–108.
4. Dansk Prostata Cancer Database (DaProCa). Kliniske retningslinjer for behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormonsensitiv prostatacancer. 2022;
5. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
6. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):5003–5003.
7. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
8. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):738–46.
9. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised tri. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1210–7.
10. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:110–6.
11. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer pre previously viously treated with a docetax. 2019;(July 2014).



12. Adersen M, Thygesen LC, Jensen AB, Neergaard MA, Sjøgren P, Groenvold M. Is admittance to specialised palliative care among cancer patients related to sex, age and cancer diagnosis? A nation-wide study from the Danish Palliative Care Database (DPD). *BMC Palliat Care*. 2017;16(1):1–9.
13. Vestergaard AHS, Neergaard MA, Christiansen CF, Nielsen H, Lyngaa T, Laut KG, et al. Hospitalisation at the end of life among cancer and non-cancer patients in Denmark: A nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):1–8.
14. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende olaparib til behandling af BRCA-muteret metastatisk kastrationsresistent.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

| Formand | Indstillet af |
|---------|---------------|
|---------|---------------|

| | |
|---|--|
| Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi |
|---|--|

| Medlemmer | Udpeget af |
|-----------|------------|
|-----------|------------|

| | |
|--|--------------------|
| Grazvydas Tuckus <i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
|--|--------------------|

| | |
|---|--------------------|
| Jimmi Søndergaard (næstformand) <i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
|---|--------------------|

| | |
|--------------------------------------|--------------------|
| Simon Buus <i>Overlæge</i> | Region Midtjylland |
|--------------------------------------|--------------------|

| | |
|---|--------------------|
| <i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i> | Region Midtjylland |
|---|--------------------|

| | |
|---|-------------------|
| Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
|---|-------------------|

| | |
|---|-------------------|
| Mike Allan Mortensen <i>Afdelingslæge</i> | Region Syddanmark |
|---|-------------------|

| | |
|----------------------|-----------------|
| <i>Deltager ikke</i> | Region Sjælland |
|----------------------|-----------------|

| | |
|---|-----------------|
| <i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i> | Region Sjælland |
|---|-----------------|

| | |
|---|--------------------|
| Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i> | Region Hovedstaden |
|---|--------------------|

| | |
|---|--------------------|
| Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
|---|--------------------|

| | |
|--|---|
| Stine Trolle Poulsen (barsel) <i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
|--|---|

| | |
|---|---|
| Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
|---|---|

| | |
|--|---------------------------------------|
| Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
|--|---------------------------------------|

| | |
|--|-------------------------|
| Grzegorz Lukasz Fojecki <i>Afdelingslæge</i> | Dansk Urologisk Selskab |
|--|-------------------------|



Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Leif Otterstrøm
Patient/patientrepræsentant Danske Patienter

Ole Jensen
Patient/patientrepræsentant Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



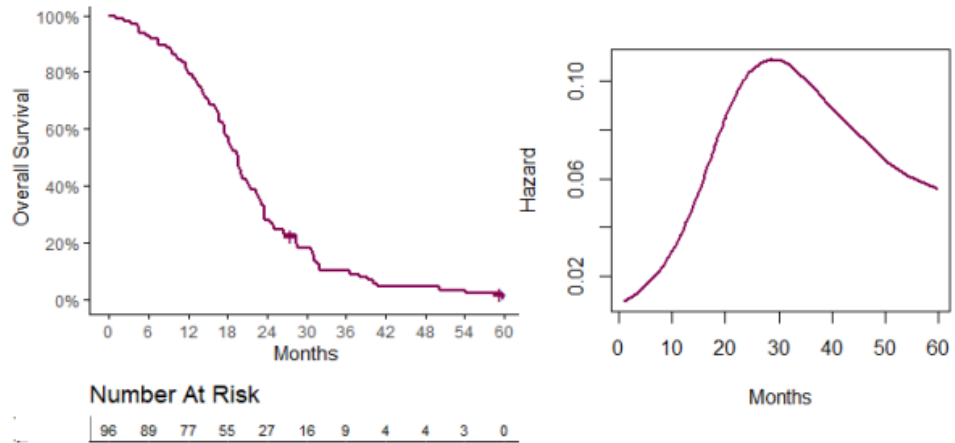
8. Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|------------|---------------------------|
| 1.0 | 24. januar | Godkendt af Medicinrådet. |



9. Bilag

9.1 Ekstern data til validering af ekstrapolering af OS

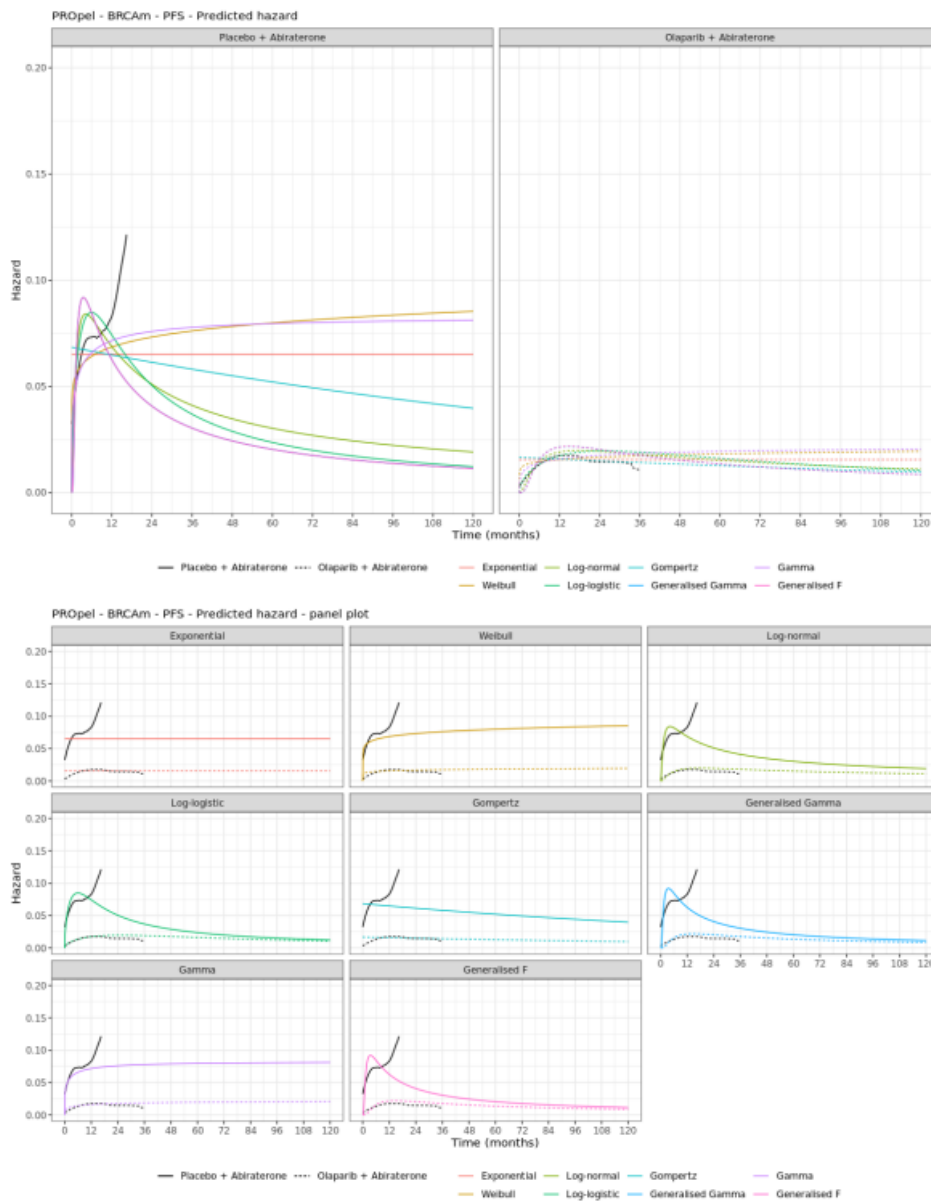


Figures developed from pseudo-patient level data recreated from Olmos (2023)⁵

Figur 32. Kaplan-Meier-plot og hazardfunktion ved OS for BRCAm-patienter fra en analyse af Olmos et al. [6]



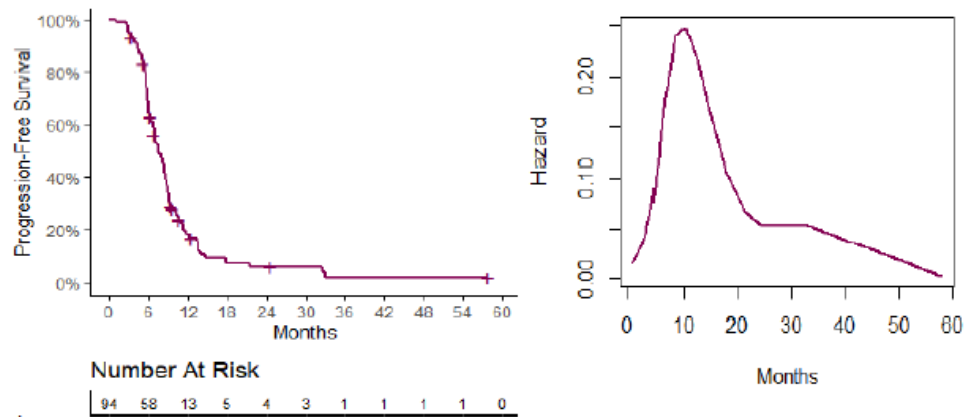
9.2 Smoothed hazard – OS



Figur 33. Smoothed hazard for OS for både olaparib + abirateron og abirateron



9.3 Ekstern data til validering af ekstrapolering af rPFS

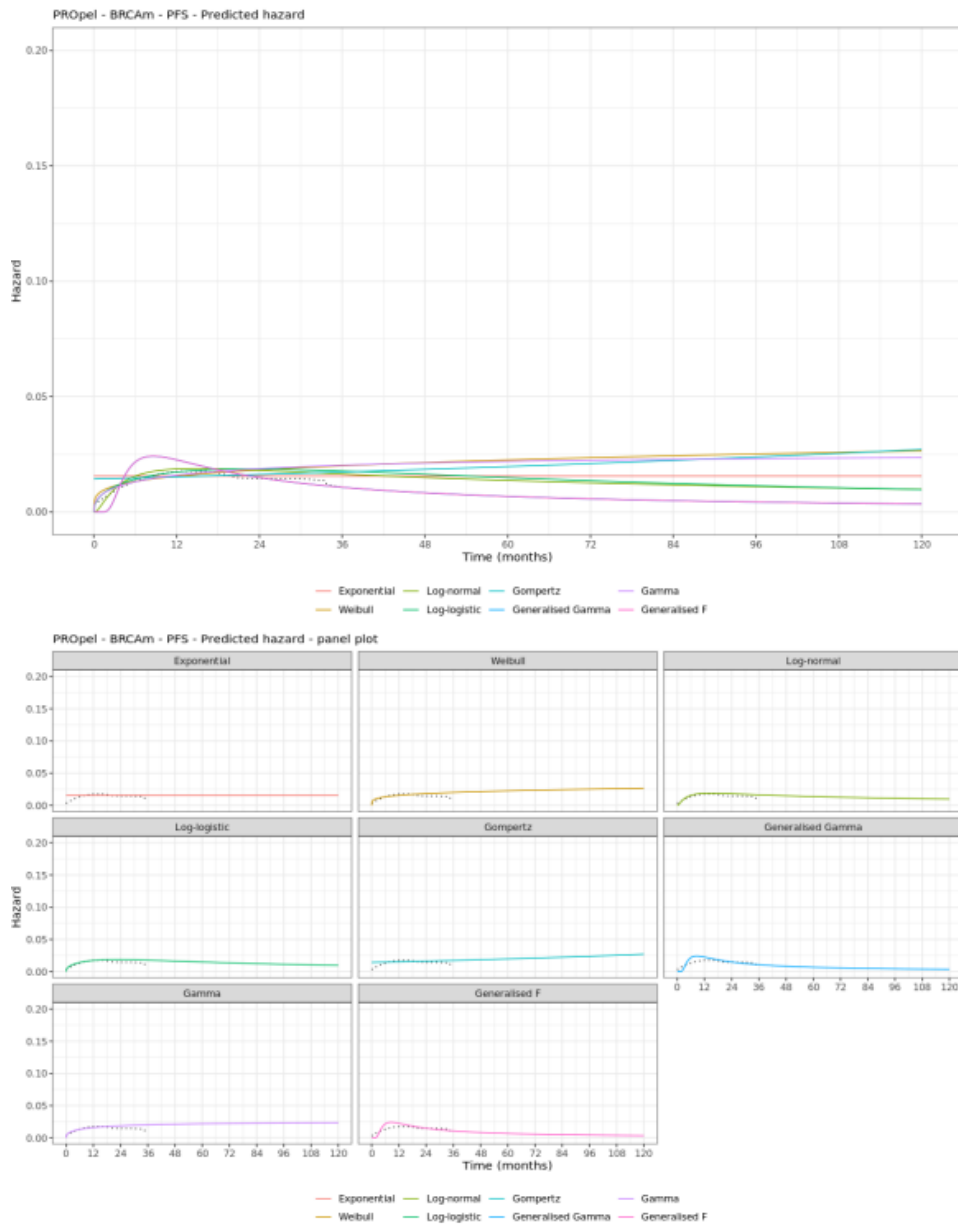


Figures developed from pseudo-patient level data recreated from Olmos (2023)⁵

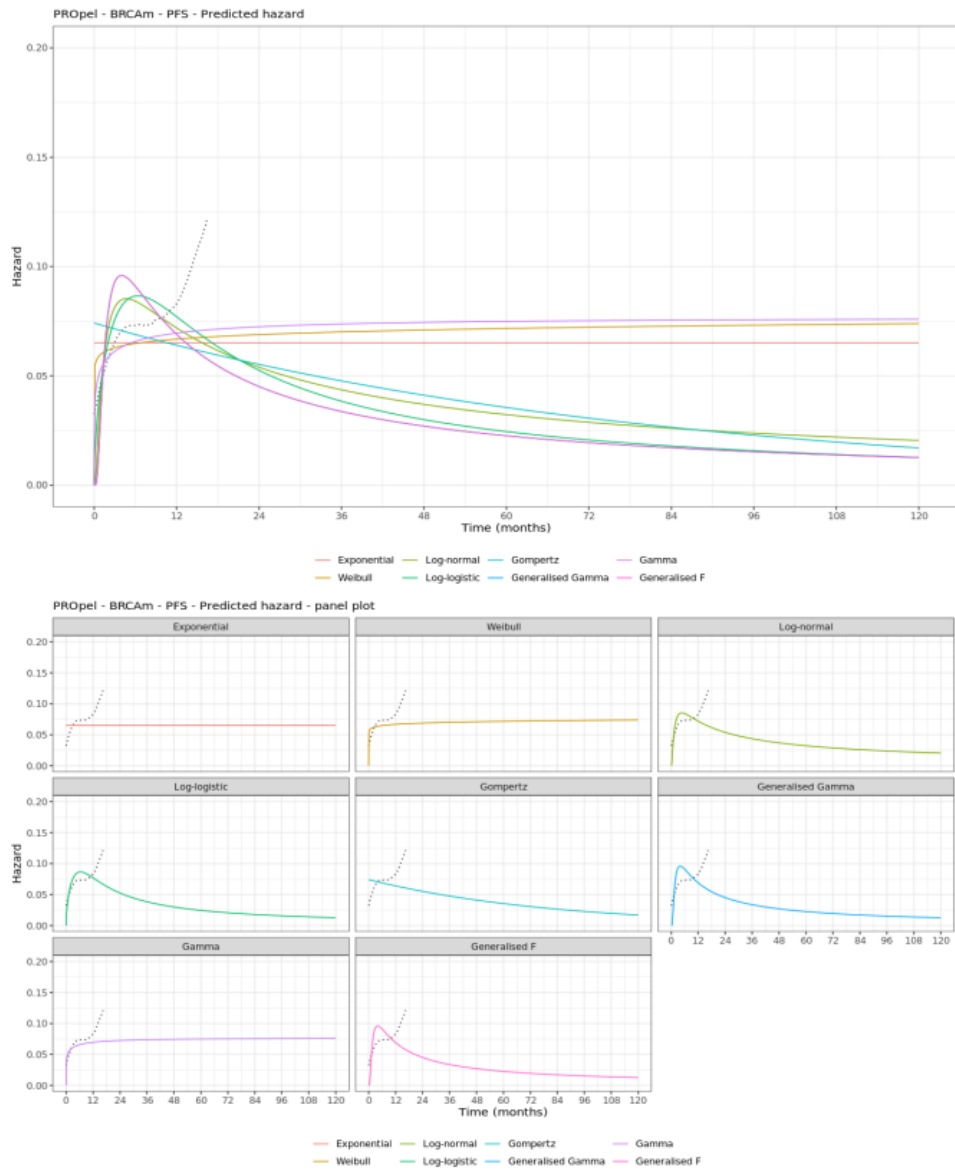
Figur 34. Kaplan-Meier-plot og hazardfunktion ved rPFS for BRCA-patienter fra en analyse af Olmos et al. [6]



9.4 Smoothed hazard – rPFS



Figur 35. Smoothed hazard for rPFS for olaparib + abirateron fra PROpel



Figur 36. Smoothed hazard for rPFS for abirateron fra PROpel



9.5 Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse

| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|---|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Patient Characteristics | | | | | | |
| Weight (kg) | 82.7 | 0.57 | PROpel | Normal | μ : 82.7 | σ : 0.57 |
| Height (cm) | 174.9 | 7.7 | COU-AA-302 | Normal | μ : 174.9 | σ : 7.7 |
| Prevalence of BRCA mutations | 0.11 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 84.9 | β : 710.1 |
| Prevalence of HRR mutations | 0.28 | 0.02 | PROpel | Beta | α : 225.7 | β : 569.3 |
| Probabilities | | | | | | |
| rPFS: olaparib + abiraterone | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| rPFS: abiraterone | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| OS: olaparib + abiraterone | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| OS: abiraterone | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| TTD: olaparib + abiraterone (olaparib) | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| TTD: olaparib + abiraterone (abiraterone) | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| TTD: abiraterone | - | - | PROpel | Multivariate normal | Cholesky decomposition | |
| Proportion of patients receiving subsequent therapy upon treatment discontinuation: | 0.62 | 0.04 | PROpel | Beta | α : 110.0 | β : 67.0 |



| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|---|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| olaparib + abiraterone | | | | | | |
| Proportion of patients receiving subsequent therapy upon treatment discontinuation: abiraterone | 0.68 | 0.03 | PROpel | Beta | α : 164.8 | β : 78.2 |
| Probability of SSRE upon Progression: olaparib + abiraterone | 0.26 | 0.04 | PROpel | Beta | α : 32.3 | β : 92.7 |
| Probability of SSRE upon Progression: abiraterone | 0.21 | 0.04 | PROpel | Beta | α : 26.1 | β : 98.9 |
| AE: ALAT Increased (olaparib + abiraterone) | 0.01 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 4.0 | β : 393.0 |
| AE: ALAT Increased (abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 9.0 | β : 386.0 |
| AE: Anaemia (olaparib + abiraterone) | 0.16 | 0.02 | PROpel | Beta | α : 63.8 | β : 333.2 |
| AE: Anaemia (abiraterone) | 0.03 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 13.0 | β : 382.0 |
| AE: Back Pain (olaparib + abiraterone) | 0.01 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 4.0 | β : 393.0 |
| AE: Back Pain (abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 6.0 | β : 391.0 |
| AE: General Deterioration | 0.00 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 1.0 | β : 396.0 |



| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|---|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| (olaparib + abiraterone) | | | | | | |
| AE: General Deterioration (abiraterone) | 0.00 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 1.0 | β : 396.0 |
| AE: Hyperglycaemia (olaparib + abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 8.0 | β : 389.0 |
| AE: Hyperglycaemia (abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 6.0 | β : 389.0 |
| AE: Hypertension (olaparib + abiraterone) | 0.04 | 0.0 | PROpel | Beta | α : 15.0 | β : 382.0 |
| AE: Hypertension (abiraterone) | 0.05 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 18.0 | β : 377.0 |
| AE: Lymphocyte Count Decreased (olaparib + abiraterone) | 0.04 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 15.0 | β : 382.0 |
| AE: Lymphocyte Count Decreased (abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 6.0 | β : 377.0 |
| AE: Neutrophil Count Decreased (olaparib + abiraterone) | 0.03 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 11.0 | β : 386.0 |
| AE: Neutrophil Count Decreased (abiraterone) | 0.01 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 6.0 | β : 389.0 |



| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|--|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| AE: Pneumonia (olaparib + abiraterone) | 0.03 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 10.0 | β : 387.0 |
| AE: Pneumonia (abiraterone) | 0.01 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 3.0 | β : 392.0 |
| AE: Pulmonary Embolism (olaparib + abiraterone) | 0.07 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 28.9 | β : 368.1 |
| AE: Pulmonary Embolism (abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 4.0 | β : 391.0 |
| AE: Urinary Tract Infection (olaparib + abiraterone) | 0.03 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 10.0 | β : 387.0 |
| AE: Urinary Tract Infection (abiraterone) | 0.01 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 4.0 | β : 391.0 |
| AE: WBC Count Decreased (olaparib + abiraterone) | 0.02 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 9.0 | β : 388.0 |
| AE: WBC Count Decreased (abiraterone) | 0.01 | 0.00 | PROpel | Beta | α : 2.0 | β : 393.0 |
| HSUV | | | | | | |
| Progression-Free | 0.88 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 2008.8 | β : 273.9 |
| Post-Progression | 0.84 | 0.01 | PROpel | Beta | α : 843.5 | β : 157.3 |
| Anaemia Disutility | - 0.02 | 0.01 | Sullivan 2011 | Beta | α : 5.7 | β : 254.5 |
| Anaemia Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |



| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|---|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Back Pain Disutility | - 0.09 | 0.01 | Sullivan 2011 | Beta | α : 83.5 | β : 881.0 |
| Back Pain Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| General Health Deterioration Disutility | - 0.20 | 0.03 | Swinburn 2010 | Beta | α : 36.2 | β : 141.3 |
| General Health Deterioration Duration | 91.25 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 4.51 | σ : 0.18 |
| Hypertension Disutility | - 0.05 | 0.04 | Sullivan 2011 | Beta | α : 1.1 | β : 22.8 |
| Hypertension Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| Neutrophil Count Decreased Disutility | - 0.09 | 0.01 | Nafees 2008 | Beta | α : 45.9 | β : 465.5 |
| Neutrophil Count Decreased Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| Pneumonia Disutility | - 0.13 | 0.00 | Tolley 2013 | Beta | α : 825.0 | β : 5620.6 |
| Pneumonia Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| Pulmonary Embolism Disutility | - 0.31 | 0.01 | Locadia 2004 | Beta | α : 528.3 | β : 1175.9 |
| Pulmonary Embolism Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| Urinary Tract Infection Disutility | - 0.01 | 0.01 | Sullivan 2011 | Beta | α : 0.3 | β : 64.0 |



| | Expected Value | Standard Error | Source / Rationale | Probability Distribution | Parameter A (Name: Value) | Parameter B (Name: Value) |
|---------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Urinary Tract Infection Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| WBC Count Decreased Disutility | - 0.09 | 0.01 | Nafees 2008 | Beta | α : 45.9 | β : 465.5 |
| WBC Count Decreased Duration | 10.5 | 20% of mean | NICE TA387 | Lognormal | μ : 2.35 | σ : 0.18 |
| Spinal Cord Compression Disutility | - 0.56 | 20% of mean | Fassler 2011 | Beta | α : 10.6 | β : 8.5 |
| Spinal Cord Compression Duration | 30.44 | 20% of mean | NICE TA831 | Lognormal | μ : 3.42 | σ : 0.18 |
| Radiation to Bone Disutility | - 0.07 | 20% of mean | Fassler 2011 | Beta | α : 23.2 | β : 308.0 |
| Radiation to Bone Duration | 30.44 | 20% of mean | NICE TA831 | Lognormal | μ : 3.42 | σ : 0.18 |
| Surgery to Bone Disutility | - 0.13 | 20% of mean | Fassler 2011 | Beta | α : 21.6 | β : 144.7 |
| Surgery to Bone Duration | 30.44 | 20% of mean | NICE TA831 | Lognormal | μ : 3.42 | σ : 0.18 |
| Pathological Bone Fracture Disutility | - 0.13 | 20% of mean | Fassler 2011 | Beta | α : 21.6 | β : 144.7 |
| Pathological Bone Fracture Duration | 30.44 | 20% of mean | NICE TA831 | Lognormal | μ : 3.42 | σ : 0.18 |

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk